



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 657 426 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94115812.3

(51) Int. Cl. 6: C07D 209/52, C07D 209/60,
C07D 491/04, C07D 495/04,
A61K 31/40

(22) Anmeldetag: 07.10.94

Ein Antrag gemäss Regel 88 EPÜ auf Berichtigung der Beschreibung liegt vor. Über diesen Antrag wird im Laufe des Verfahrens vor der Prüfungsabteilung eine Entscheidung getroffen werden (Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-V, 3.).

(30) Priorität: 22.10.93 CH 3202/93
17.08.94 CH 2529/94

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.95 Patentblatt 95/24

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(7) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

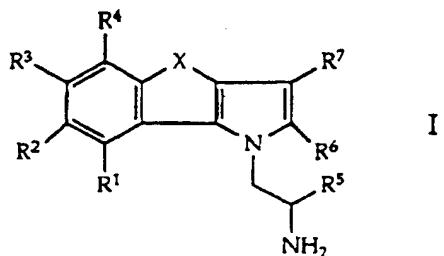
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

(7) Erfinder: Bös, Michael
8a Marktgasse
CH-4310 Rheinfelden (CH)
Erfinder: Wichmann, Jürgen
26 Römerstrasse
D-79541 Lörrach (DE)
Erfinder: Widmer, Ulrich
13 Alleeweg
CH-4310 Rheinfelden (CH)

(74) Vertreter: Poppe, Regina et al
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

(52) Tricyclische Pyrrol-Derivate.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Pyrrol-Derivate der allgemeinen Formel



worin

R¹ bis R⁴ je Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, Phenyl, Cycloalkyl oder niederes Alkoxy und R² noch zusätzlich niederes Alkoxy carbonyl, Acyloxy oder Mesyloxy;

R⁵ bis R⁷ je Wasserstoff oder niederes Alkyl;

X -CH₂CH(C₆H₅)-, -CH=C(C₆H₅)-, -YCH₂-; -CH=CH- oder -(CR¹¹R¹²)_n;

R¹¹ und R¹² je Wasserstoff, Phenyl, niederes Alkyl oder Halogen;

n 1 bis 3 und

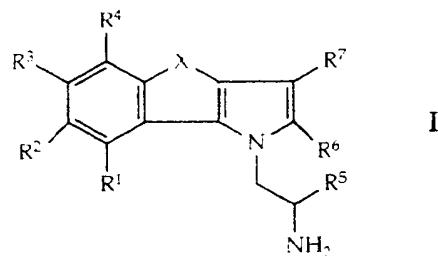
Y O oder S bedeuten,

EP 0 657 426 A2

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze von basischen Verbindungen der Formel I mit Säuren. Diese Verbindungen eignen sich insbesondere bei der Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Pyrrol-Derivate, im speziellen betrifft sie Pyrrol-Derivate der allgemeinen Formel

5



10

15 worin

R¹ bis R⁴ je Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, Phenyl, Cycloalkyl oder niederes Alkoxy und R²
noch zusätzlich niederes Alkoxy carbonyl, Acyloxy oder Mesyloxy;
R⁵ bis R⁷ je Wasserstoff oder niederes Alkyl;
X -CH₂CH(C₆H₅)-, -CH = C(C₆H₅)-, -YCH₂-, -CH = CH- oder -(CR¹¹R¹²)_n;
R¹¹ und R¹² je Wasserstoff, Phenyl, niederes Alkyl oder Halogen;
n 1 bis 3 und
Y O oder S bedeuten,

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze von basischen Verbindungen der Formel I mit Säuren.

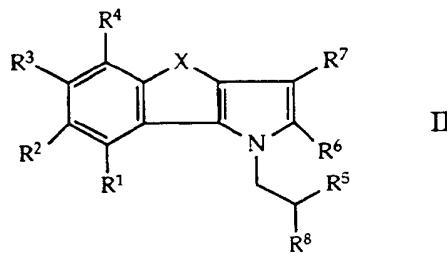
Diese Verbindungen und Salze sind neu und zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigen-
schaften aus.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeu-
tisch annehmbare Salze davon als solche und als pharmazeutische Wirkstoffe, die Herstellung der
Verbindungen und Salze der allgemeinen Formel I, ferner Arzneimittel, die diese Verbindungen und Salze
der Formel I enthalten und die Herstellung dieser Arzneimittel, sowie die Verwendung von Verbindungen
der allgemeinen Formel I und von pharmazeutisch anwendbaren Salzen davon bei der Bekämpfung bzw.
Verhütung von Krankheiten bzw. bei der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere bei der Bekämpfung
oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen,
Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder
Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen,
soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter,
Aggressivität, altersbedingte Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.;
Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.;
cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Stö-
rungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts bzw. zur Herstellung entsprechender
Arzneimittel.

40

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formel

45



50

worin R¹ bis R⁷ die oben genannten Bedeutungen haben und R⁸ einen in eine Aminogruppe
überführbaren Rest oder eine Hydroxygruppe bedeutet.

Diese Verbindungen sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der pharmazeutisch wertvollen
Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Reste mit höchstens 7, vorzugsweise bis 4 Kohlenwasserstoffatomen, "Alkyl" bezeichnet geradkettige oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder t-Butyl, und "Alkoxy" bezeichnet eine über ein Sauerstoffatom gebundene Alkylgruppe, "Halogen" kann Cl, Br, F oder J bedeuten.

5 Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze" umfasst Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen.

R^5 kann zweckmässigerweise nieder-Alkyl, vorzugsweise Methyl bedeuten.

10 Ebenso bevorzugt sind Verbindungen, worin R^5 Wasserstoff bedeutet.

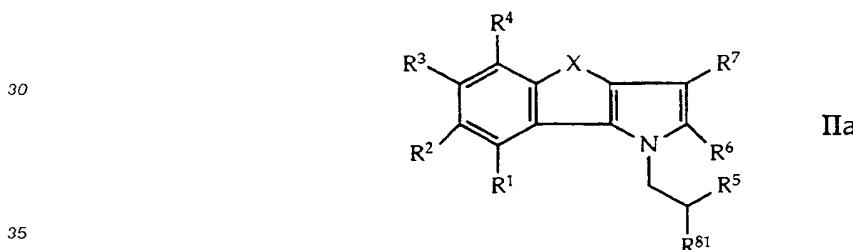
Bedeutet R^5 Methyl, sind Verbindungen besonders bevorzugt, worin R^1 , R^3 und R^4 Wasserstoff und R^2 Halogen, niederes Alkyl oder Methoxy bedeuten.

Einige im Rahmen der vorliegenden Erfindung ganz besonders bevorzugte Vertreter der durch die allgemeine Formel I definierten Stoffklasse sind:

15 (S)-2-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 (S)-2-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 (S)-2-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 (S)-2-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 (S)-2-(7-Brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 20 (S)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethyl amine,
 (S)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin,
 (S)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man

25 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 bis R^7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^{81} einen in eine Aminogruppe überführbaren Rest bedeutet.

40 in eine entsprechende Aminoverbindung überführt und

b) erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IIa, worin R^{81} einen in eine Aminogruppe überführbaren Rest, vorzugsweise eine Azidgruppe, eine Acetylaminogruppe oder eine andere geschützte Aminogruppe bedeutet, können wie weiter unten beschrieben nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Ist der Rest R^{81} eine Azidgruppe, erfolgt die Herstellung der Verbindungen der Formel I durch Reduktion. Diese kann mit komplexen Hydriden, wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder durch katalytische Hydrierung an Metallkatalysatoren, wie z.B. Platin oder Palladium, durchgeführt werden. Verwendet man Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel, sind vor allem wasserfreier Aether oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel geeignet. Zweckmässigerweise kann man wie folgt vorgehen: Nach dem Zutropfen der Verbindung der Formel IIa, worin R^{81} eine Azidgruppe bedeutet, zu einer Lösung, bestehend aus dem wasserfreien Lösungsmittel und dem Hydrid, wird am Rückfluss gekocht, anschliessend mit wässriger Aether- oder THF-Lösung hydrolysiert und der Aluminium- und Lithiumhydroxid-Niederschlag mit wässriger Aether- oder THF-Lösung ausgekocht.

55 Die katalytische Hydrierung an Metallkatalysatoren, z.B. Platin oder Palladium, erfolgt zweckmässigerweise bei Raumtemperatur. Als Lösungsmittel sind dazu besonders geeignet: Wasser, Alkohole, Essigester, Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die Hydrierung erfolgt unter Wasserstoffatmosphäre zweckmässigerweise in einem Autoklaven oder in einer Schüttelapparatur. Bedeutet R^{81} eine Acetylaminogruppe

oder eine andere geschützte Aminogruppe, wie z.B. Trifluormethylcarbonylamino, erfolgt eine Ueberführung in die entsprechende Aminoverbindung durch Hydrolyse.

5 Die Hydrolyse zu den entsprechenden Aminoverbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Es eignen sich dafür Metallhydroxide, beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, die in Anwesenheit von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethylenglykol oder dergleichen, zu den Verbindungen der Formel I hydrolysieren.

Die Ueberführung der Verbindungen der Formel I in ihre entsprechenden Säureadditionssalze erfolgt im letzten Arbeitsgang, d.h. nach der Hydrierung oder Hydrolyse ohne Zwischenisolierung der Verbindungen der Formel I.

10 Aus Stabilitätsgründen eignen sich die Salze der Fumarsäure besonders gut für eine pharmazeutische Anwendung. Aber auch alle anderen in der Beschreibung erwähnten Säuren bilden pharmakologisch annehmbare Salze. Die Salzbildung erfolgt bei Raumtemperatur, als Lösungsmittel sind Alkohol-Ethergemische besonders geeignet.

15 Die Herstellung von Zwischenprodukten der Formel II, die für die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I benötigt werden, ist im Schema 1 dargestellt. Hierbei haben alle Substituenten R¹ bis R⁴ die in der Formel I angegebenen Bedeutungen. R⁵¹, R⁶¹ und R⁷¹ bedeuten Methyl. Me bedeutet Methyl und Ac ist Acetyl. X hat ebenfalls die in der Formel I angegebene Bedeutung, ausser -CH=CH-; die Herstellung von entsprechenden Verbindungen, worin X -CH=CH- bedeutet, zeigt das Schema 2.

20

25

30

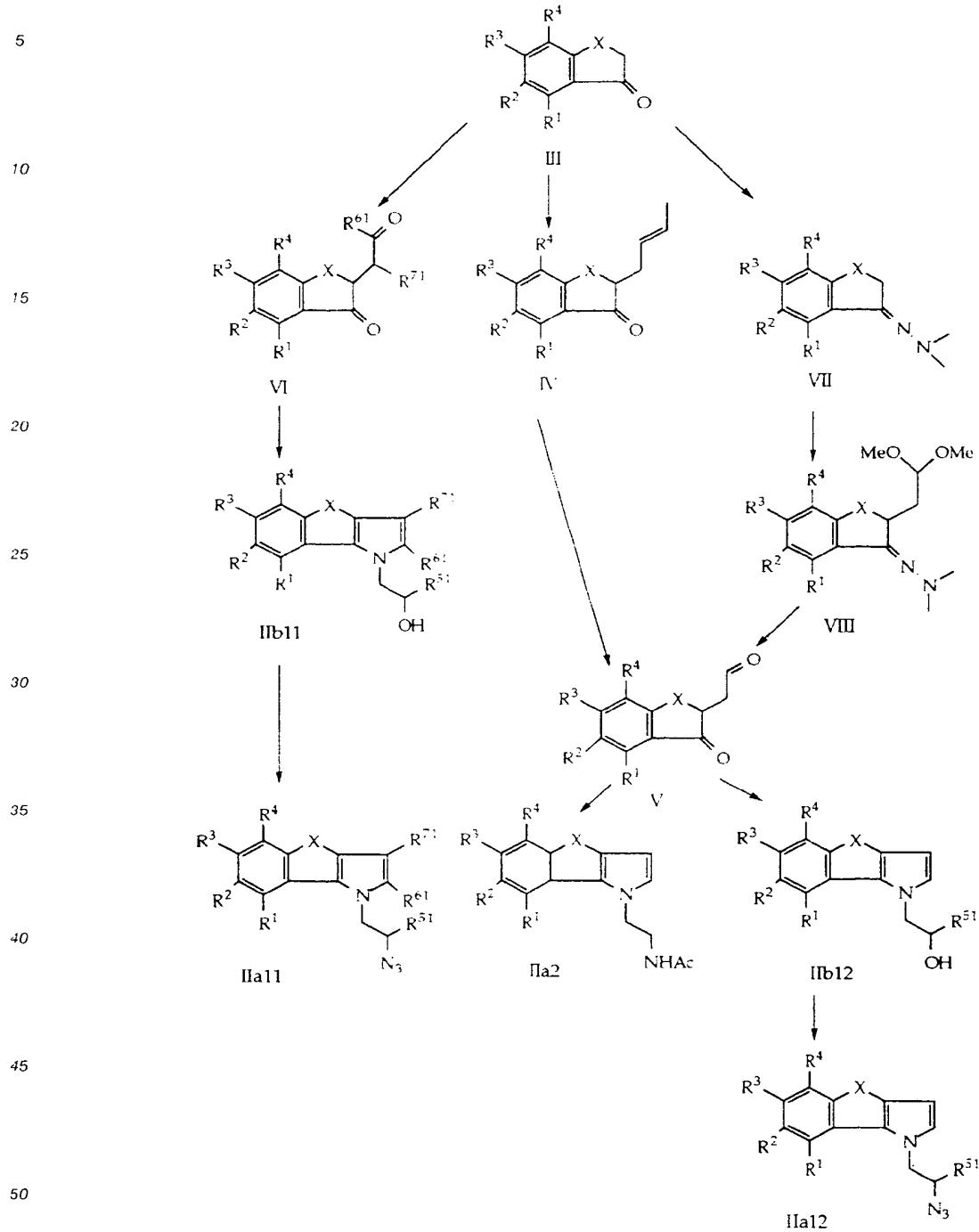
35

40

45

50

55

Schema 1

Die Herstellung der Verbindungen der Formel IIa2, ausgehend von der Verbindung III, erfolgt zweckmässigerweise wie folgt:

Eine Verbindung der Formel III wird mit 3-Buten-2-ol, 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfinsäure in wasserfreiem Toluol unter Rückfluss erhitzt. In einer weiteren Variante dient 2,2-Dimethoxypropan unter Verzicht auf Toluol als Lösungsmittel. Hierbei wird das Reaktionsgemisch an einem

mit Molekularsieb gefüllten Wasserabscheider am Rückfluss erhitzt. Anschliessend werden die so entstandenen Verbindungen der Formel IV in die entsprechenden Oxo-ethylverbindungen überführt. Dazu wird die Verbindung IV in einem wasserfreien Lösungsmittel gelöst, beispielsweise in Dichlormethan und Methanol, und bei ca. -70 °C mit einem Ozonstrom behandelt. Dann kann die Verbindung der Formel V zu den Pyrrol-5 Acetamino-Verbindungen cyclisiert werden. Zweckmässigerweise verwendet man N-Acetylethylendiamin und als Lösungsmittel Toluol oder Essigsäure. Nach erfolgter Umsetzung und Reinigung kann die Acetylgruppe, wie beschrieben, abgespalten und die Verbindung der Formel IIa2 in eine Verbindung der Formel I überführt werden.

Ausgehend von den Verbindungen der Formel V entsteht die Hydroxy-Verbindung der Formel IIb12 10 zweckmässigerweise durch Cyclisierung mit 1-Amino-2-propanol in wasserfreiem Toluol mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure durch Erhitzen am Wasserabscheider. Anschliessend kann die Hydroxygruppe nach an sich bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe überführt werden, beispielsweise durch die Umsetzung mit einem Sulfonsäurechlorid, vorzugsweise Methansulfonsäurechlorid, zum Sulfonat. Durch Behandlung mit einem Azid, vorzugsweise Natriumazid, in einem polaren Lösungsmittel, wie z.B. DMF, 15 können Verbindungen der Formel IIb12 in die entsprechenden Azidoverbindungen der Formel IIa12 übergeführt werden, die, wie beschrieben, durch Reduktion der Azidgruppe in Verbindungen der Formel I überführt werden können.

Die Verbindungen der Formel V können gemäss Schema 1 auch auf andere Weise hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel III wird zweckmässigerweise mit N,N-Dimethylhydrazin unter Argon erhitzt 20 und dann über eine Vigreuxkolonne destilliert. Die erhaltene Verbindung der Formel VII wird mit DMPU (1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon) versetzt, in wasserfreiem freiem THF gelöst, auf ca. -75 °C abgekühlt und anschliessend mit n-Butyllithium in Hexan sowie Bromacetaldehyddimethylacetal versetzt.

Die entstandene Verbindung der Formel VIII wird anschliessend mittels Phosphatpuffer und Kupfer(II)-chloriddihydrat in THF in die Verbindung der Formel V überführt.

25 Gemäss Schema 1 können auch Verbindungen der Formel IIb11 dargestellt werden. Diese Verbindungen können dann, wie beschrieben, in die Verbindungen der Formel I überführt werden. Zweckmässigerweise kann man wie folgt vorgehen: Eine Verbindung der Formel III, gelöst in wasserfreiem THF, wird mit Diisopropylamin und n-Butyllithium vorsetzt und anschliessend mit Chloraceton bzw. 3-Chlor-2-butanon behandelt. Die entstandenen Verbindungen VI werden in wasserfreiem Toluol mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider erhitzt. Dann behandelt man mit 1-Amino-2-propanol zu den 30 Verbindungen der Formel IIb11.

Das Schema 2 zeigt die Herstellung der Verbindungen der Formel IIa22, worin R¹ bis R⁷ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X -CH=CH- bedeutet. R^{1C} kann eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe sein.

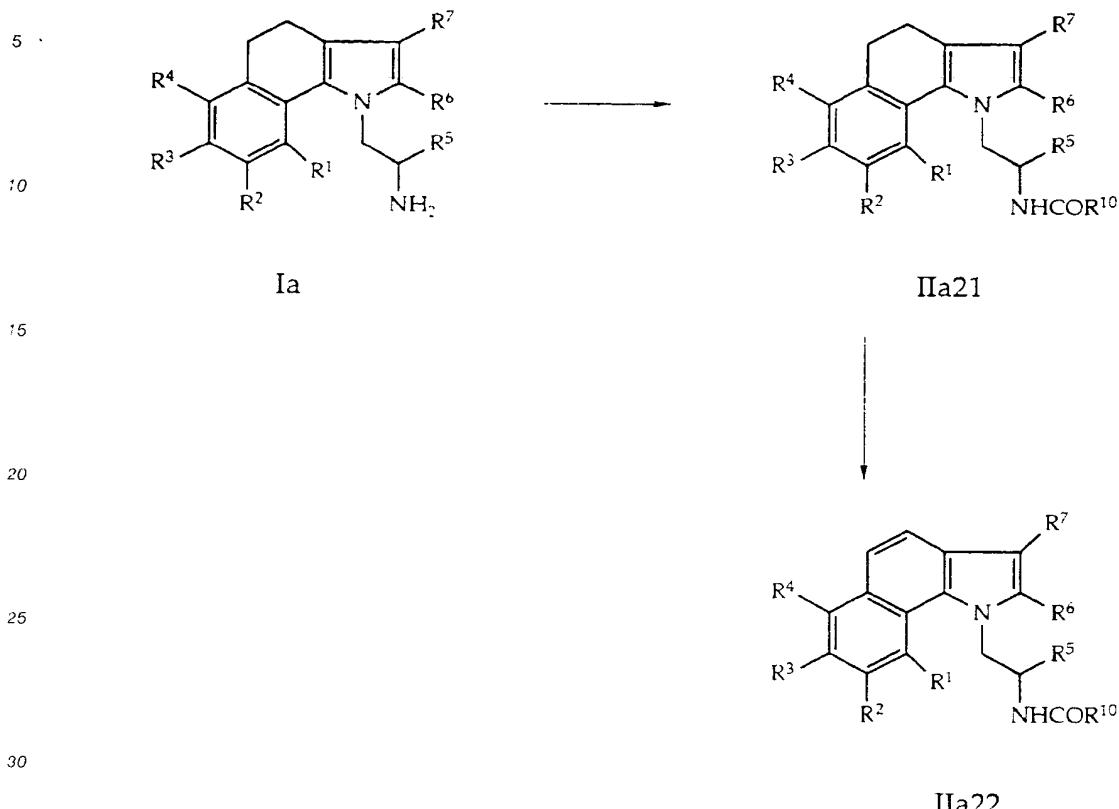
35

40

45

50

55

Schema 2

Zweckmässigerweise geht man wie folgt vor:

35 Eine Verbindung der Formel Ia wird in einer Lösung, bestehend aus Triethylamin und Trifluoressigsäureethylester in einem wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol umgesetzt. Nach Abzug des Lösungsmittels wird der Rückstand in Dioxan aufgenommen und mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) versetzt. Anschliessend kann die Schutzgruppe, wie beschrieben, von der Aminogruppe abgespalten werden.

40 Wie eingangs erwähnt, besitzen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind in der Lage, an Serotonin-Rezeptoren zu binden und eignen sich daher zur Behandlung oder Verhütung von Krankheiten oder Störungen der eingangs erwähnten Art bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

45 Die Bindung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I an die Serotonin-Rezeptoren wurde durch Standardmethoden *in vitro* bestimmt. Die Präparate wurden gemäss den nachfolgend angegebenen Tests geprüft:

Methode I:

50 a) Für die Bindung an den 5HT_{1A}-Rezepter gemäss dem ³H-8-OH-DPAT-Bindungs-Test nach der Methode von S.J. Peroutka, Biol. Psychiatry 20, 971-979 (1985).

b) Für die Bindung an den 5HT_{2C}-Rezeptor gemäss dem ³H-Mesulergin-Bindungs-Test nach der Methode von A. Pazos et al., Europ. J. Pharmacol. 106, 539-546 bzw. D. Hoyer, Receptor Research 8, 59-81 (1988).

55 c) Für die Bindung an den 5HT_{2A}-Rezeptor gemäss dem ³H-Ketanserin-Bindungs-Test nach der Methode von J.E. Leysen, Molecular Pharmacology 21, 301-304 (1981).

Es wurden die IC₅₀-Werte der zu prüfenden Substanzen bestimmt, d.h. diejenige Konzentration in nM, durch welche 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden.

Die so ermittelte Aktivität einiger erfindungsgemässer Verbindungen sowie diejenige einiger Vergleichsverbindungen ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich:

5

Testmethode

		<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>
10	Buspiron	19.50	3700.0	990.0
	NAN-190	0.56	1800.0	581.0
	5HT	1.50	9.5	1730.0
15	Metergolin	4.80	5.5	64.9
	mCPP	227.00	53.0	319.0
	RU 24969	8.0	159.0	2500.0
	CP 93129	1620.00	2780.0	29200.0
20	Ritanserin	5750.00	37.0	3.1
	Pirenperon	2879.00	37.0	2.9
25	3	2830	11.4	2160
	4	3230	49.3	2170
	5	2560	20.2	591
30	7	2160	24.0	1200
	21	1350	56.6	2540
	22	1590	30.4	1400
	23	347	45.2	3340
35	28	1070	78.7	1630
	30	298	58.1	479
	31	337	28.1	874
40	32	139	18.0	1666
	34	1620	107.0	2640
	53	1100	308.0	11300
45	54	825	116.0	2590
	55	1260	371.0	8350
	59	97	23.8	1510
	64	384	85.4	773
50	67	1750	146.0	1070
	69	3460	143.0	854

55

3 = (S)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
5
4 = (S)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
5 = (S)-2-(8-Methoxy-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
10
7 = (S)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
21 = (RS)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
15
22 = (RS)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
20
23 = 2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethylamin
28 = (R)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
26
30 = (R)-2-(8-Methoxy-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
31 = (R)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
30
32 = 2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin
34 = (RS)-1-(1,4-Dihydro[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
35
53 = (RS)-2-(6-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
40
54 = (RS)-1-(8-Methoxy-1,4-dihydro[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
55 = (RS)-2-(6-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
45
59 = 2-(8-Methoxy-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin
64 = (RS)-1-(1,4-Dihydro[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin
50

67 = (RS)-2-(8-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin

5 69 = (2RS/4RS)-2-(4-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin

10

Methode II:

a) Zur Bestimmung der Affinität einer Verbindung zum 5HT_{1A}-Rezeptor wurden Verdrängungsversuche mit [3H]-5-HT (1 nM) als Radioligand an rekombinierten human-5HT_{1A} Rezeptoren exprimiert in 3T3-Zellen von Mäusen durchgeführt. Es wurden Membranen verwendet, die von 2x10⁵ Zellen erhalten wurden, sowie verschiedene Konzentrationen der jeweiligen Testverbindung.

15 b) Für die Bindung an den 5HT_{2C}-Rezeptor gemäss dem [3H]-5-HT-Bindungs-Test nach der Methode von S.J. Peroutka et al., Brain Research 584, 191-196 (1992).

c) Für die Bindung an den 5HT_{2A}-Rezeptor gemäss dem [3H]-DOB-Bindungs-Test nach der Methode von T. Branchek et. al., Molecular Pharmacology 38, 604-609 (1990).

20 Es sind die p_{Ki}-Werte (p_{Ki} = -log₁₀ Ki) der zu prüfenden Substanzen angegeben. Der ki-Wert ist durch folgende Formel definiert:

25

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

30 wobei die IC₅₀-Werte diejenigen Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen in nM sind, durch welche 50% des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden. [L] ist die Konzentration des Liganden und der K_D-Wert die Dissoziationskonstante des Liganden.

Die so ermittelte Aktivität einiger erfindungsgemässer Verbindungen ist aus nachfolgender Tabelle ersichtlich:

35

40

45

50

55

Testmethode

		a	b	c
5	1	5.66	8.49	7.27
	2	5.39	9.44	8.03
10	3		8.16	7.12
	8	5.34	8.63	7.18
15	9	5.56	8.29	7.46
	12	5.00	8.00	6.94
20	14	5.00	7.78	7.62
	17	5.00	7.74	6.25
	25	5.00	7.38	6.26
25	26	5.25	7.58	7.17
	37	5.32	7.45	6.51
30	44	5.73	7.10	6.57
	50	5.62	6.97	6.35

1 = (S)-2-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-
 35 ethylamin fumarat (1:1)

2 =(S)-2-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-
 40 methyl-ethylamin fumarat (1:1)

8 =(S)-2-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-
 45 methyl-ethylamin fumarat (1:1)

9 =(S)-2-(7-Fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-
 50 methyl-ethylamin fumarat (1:1)

12 =(S)-2-(7-Methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

5

14 =(S)-2-(7-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

10

17 =(S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

15

25 =(S)-2-(6,7-Difluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

20

26 =(S)-2-(6-Chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin-fumarat (1:0.5)

25

37 =(RS)-2-(5-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

30

44 =(S)-1-Methyl-2-(7'-methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol]-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1)

35

50 =(RS)-2-(5-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5)

40

Peniserektionen (Ratten)

45 Es wurde gezeigt, dass die Peniserektion abhängig ist von der Stimulierung des 5HT_{2C} Receptors (vergl. Berendsen & Broekkamp, Eur. J. Pharmacol. 135, 179 - 184 (1987). Innerhalb 45 Minuten nach Verabreichen der Testsubstanz an die Tiere wurde die Anzahl der Peniserektionen bestimmt. Die ED₅₀ ist die Dosis, die 50% dieser Erektionen hervorruft.

50

Beispiel No.	ED ₅₀ (mg/kg, s. c.)
1	0,90
2	0,50
3	1,20
4	2,70
5	3,20

55

Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die 5 Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, oder nasal erfolgen.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verabreicht werden. Als solche Träger kann man für 10 Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen. Je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine 15 Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Glyzerin, pflanzliches Öl und dergleichen. Für Suppositorien eignen sich als Träger beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbermittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch 20 noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon und einen therapeutisch inerten Träger, sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ebenso ein Verfahren zu deren Herstellung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder 25 mehrere Verbindungen der Formel I und/oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze zusammen mit einem oder mehreren therapeutisch inerten Trägern in eine galenische Darreichungsform bringt.

Erfindungsgemäß kann man Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säuroadditionssalze bei der Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Bei oraler Verabreichung liegt die Dosis in einem Bereich von etwa 0,01 mg pro Dosis bis 40 etwa 500 mg pro Tag einer Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. der entsprechenden Menge eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon, wobei aber die obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Sie sollen deren Unifang jedoch in keiner Weise beschränken. Sämtliche Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

45

Beispiel 1

a) Eine Lösung von 18.9 g (108 mmol) 3,3,6-Trimethyl-1-indanon, 22.4 ml (0.26 mol) 3-Buten-2-ol und 50 300 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 64 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 6:1). Man erhielt neben 4.5 g Edukt 12.7 g (51%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3,3,6-trimethyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf 70° gekühlte Lösung von 12.7 g (55.6 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3,3,6-trimethyl-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 40 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 60 Minuten einen Ozonstrom (2.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 6.12 ml (83.4 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch

wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11.3 g (94%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-3,3,6-trimethyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.16 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-3,3,6-trimethyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:2) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (59%) (R)-1-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g (5.87 mmol) (R)-1-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.27 ml (23.5 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.91 ml (11.7 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, einmal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene grüne Feststoff wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.76 g (11.7 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hxan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.13 g (68%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-4,4,7-trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als rötliches Öl.

e) 1.1 g (3.92 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-4,4,7-trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 110 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 455 mg (3.92 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 24 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 805 mg (77%) (S)-2-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 196°.

Beispiel 2

a) Eine Lösung von 12.1 g (63.7 mmol) 6-Methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon, 11.1 ml (0.13 mol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 67 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt neben 4.64 g Edukt 5.86 g (38%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 5.86 g (24 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 40 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.64 ml (36 mmol) Dimethylsulfid rührte man 4 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 60 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4.94 g (89%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 4.94 g (21.3 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon und 220 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 6.39 g (85.2 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 40 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 40 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 3.42 g (60%) (R)-1-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

5 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 3.42 g (12.7 mmol) (R)-1-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 7.3 ml (50.8 mmol) Triethylamin in 70 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 2.0 ml (25.4 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 170 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 90 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.35 g (20.4 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 20 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.89 g (50%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbes Öl.

10 e) 1.89g (6.38 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 190 mg Platinoxid 2 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 740 mg (6.38 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.46 g (60%) (S)-2-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 181°.

15 20 25 30

Beispiel 3

a) Eine Lösung von 9.3 g (57.3 mmol) 6-Methoxy-1-indanon, 11.8 ml (0.14 mol) 3-Buten-2-ol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 64 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt 9.2 g (74%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-1-indanon als gelbes Öl.

35 b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 15.2 g (70.3 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-1-indanon in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan und 50 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 80 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 7.75 ml (105 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 250 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml 40 45 50 Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Diethylether/Hexan kristallisiert. Man erhielt 12 g (83%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 59°.

55 c) Eine Lösung von 2 g (9.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.94 g (39.2 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (63%) (R)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Feststoff mit Smp. 75°.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g (6.2 mmol) (R)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.45 ml (24.6 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.96 ml (12.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen 5 einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.77 g (11.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach 10 dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man 15 erhielt 1.0 g (60%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol als farbloses Öl.

e) 1 g (3.7 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 100 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das 20 erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 240 mg (2.07 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 870 mg (77%) (S)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 206°.

Beispiel 4

a) Eine Lösung von 20.2 g (0.12 mol) 6-Chlor-1-indanon, 25 ml (0.29 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfinsäure in 25 ml 2,2-Dimethoxypropan und 200 ml wasserfreiem Toluol wurde 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/ Diethylether 5:1). Man erhielt 10.3 g (39%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-chlor-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 10.3 g (46.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-chlor-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 100 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 45 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5.13 ml (70 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 60 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml 30 Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 8.29 g (85%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-chlor-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp. 80°.

c) Eine Lösung von 2.5 g (12.0 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-chlor-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfinsäure in 120 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.6 g (47.9 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.42 g (81%) (R)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste 40 Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.42 g (9.8 mmol) (R)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 5.48 ml (39.1 mmol) Triethylamin in 70 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.53 ml (19.54 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.27 g 50

(19.54 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether und einmal mit 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (56%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als Öl.

e) 1.5 g (5.5 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 150 mg Platinoxid 14 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 306 mg (2.64 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 3 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.12 g (67%) (S)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 197°.

15

Beispiel 5

a) Eine Lösung von 2 g (9.2 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-1-tetralon und 100 mg p-Toluolsulfinsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.78 g (37 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.25 g (94%) (R)-1-(4.5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.25 g (9 mmol) (R)-1-(4.5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol und 5 ml (36 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.4 ml (18 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 300 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.17 g (18 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.78 g (71%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol als farbloses Öl.

c) 2.78 g (9.8 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 280 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. 700 mg (2.7 mmol) des erhaltenen farblosen Öles wurden in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 317 mg (2.7 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 820 mg (81%) (S)-2-(4.5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 193°.

Beispiel 6

a) Eine Lösung von 19.7 g (0.13 mol) 6-Fluor-1-indanon, 27.0 ml (0.31 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfinsäure in 200 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 67 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt 18.9 g (71%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-fluor-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 18.9 g (92.5 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-fluor-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 60 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 100 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5

Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 10.2 ml (140 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 43 ml Wasser und 43 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Diethylether/Hexan kristallisiert. Man erhielt 16.5 g (92%) (RS)-2-(2-Oxo-ethyl)-6-fluor-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp. 62°.

c) Eine Lösung von 1.92 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-fluor-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfinsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.73 g (75%) (R)-1-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.73 g (7.5 mmol) (R)-1-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.2 ml (29.9 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.17 ml (15.0 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 973 mg (15.0 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 110 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 110 ml Diethylether und einmal mit 60 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 80 ml Wasser und mit 80 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 750 mg (39%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

e) 750 mg (2.9 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 75 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 370 mg (1.46 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 3 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 460 mg (54%) (S)-2-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194°.

Beispiel 7

a) Eine Lösung von 1.5 g (5.9 mmol) (S)-2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin, 0.74 g (7.3 mmol) Triethylamin und 1.04 g (7.3 mmol) Trifluoressigsäureethylester in 100 ml wasserfreiem Methanol wurde 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem man das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen hatte, nahm man den Rückstand mit 100 ml wasserfreiem Dioxan auf, gab 1.56 g (6.9 mmol) DDQ hinzu und kochte 1.5 Stunden unter Rückfluss. Anschliessend engte man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton 4:1). Man erhielt 1.2 g (59%) (S)-N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-trifluoracetamid als hellbrauen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Eine Mischung aus 1.2 g (3.4 mmol) (S)-N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-trifluoracetamid, 1.2 g (21 mmol) Kaliumhydroxid in 3 ml Wasser und 50 ml Methanol wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in 100 ml 1N Natronlauge gegossen, zweimal mit jeweils 100 ml Diethylether und einmal mit 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 150 ml gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum, wurde der Rückstand in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und

unter Rühren mit einer Lösung von 398 mg (3.4 mmol) Fumarsäure in 30 ml Methanol versetzt. Man rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 780 mg (73%) (S)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 208°.

5 Beispiel 8

a) Eine Lösung von 9.1 g (48.3 mmol) 6-Ethyl-3,3-dimethyl-1-indanon, 9.98 ml (0.12 mol) 3-Buten-2-ol und 250 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 88 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 6:1). Man erhielt neben 2.0 g Edukt 8.2 g (70%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethyl-3,3-dimethyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 8.2 g (33.8 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethyl-3,3-dimethyl-1-indanon in 120 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 40 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3.72 ml (50.7 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 7.55 g (97%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethyl-3,3-dimethyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.3 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethyl-3,3-dimethyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 40 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 3:2) gereinigt. Man erhielt 2.45 g (91%) (R)-1-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als rotes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.4 g (8.91 mmol) (R)-1-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.97 ml (35.6 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.39 ml (17.9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.16 g (17.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.44 g (55%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als rotes Öl.

e) 1.44 g (4.89 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 140 mg Platinoxid 1.5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 120 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 568 mg (4.89 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.04 g (55%) (S)-2-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 178°.

55

Beispiel 9

a) Eine Lösung von 10.0 g (56.1 mmol) 6-Fluor-3,3-dimethyl-1-indanon, 11.1 ml (0.13 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 96 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 8:1). Man erhielt neben 11.9 g Edukt 3.38 g (26%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-fluor-3,3-dimethyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 3.38g (14.6 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-fluor-3,3-dimethyl-1-indanon in 75 ml wasserfreiem Dichlormethan und 15 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 30 Minuten einen Ozonstrom (1.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 1.6 ml (21.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 40 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 5 ml Wasser und 5 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 90 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3.04 g (95%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-fluor-3,3-dimethyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 3.04 g (13.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-fluor-3,3-dimethyl-1-indanon und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 4.14 g (55.2 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 40 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.0 g (56%) (R)-1-(7-Fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.0 g (8.15 mmol) (R)-1-(7-Fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.52 ml (32.6 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.27 ml (16.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.07 g (16.3 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 80 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.22 g (54%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbes Öl.

e) 1.22 g (4.29 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 120 mg Platinoxid 2 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 150 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 498 mg (4.29 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.12 g (70%) (S)-2-(7-Fluor-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 211°.

Beispiel 10

a) Eine Lösung von 14.2 g (97.3 mmol) 6-Methyl-1-indanon, 20.1 ml (0.23 mol) 3-Buten-2-ol und 140 mg p-Toluolsulfonsäure in 140 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 69 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 16.3g (83%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 16.3 g (81.4 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methyl-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 60 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 80 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 8.95 ml (122 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 40 ml Wasser und 40 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Diethylether/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 12.7 g (82%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methyl-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 53-54°.

c) Eine Lösung von 2.82 g (15 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methyl-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 4.51 g (60 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.7 g (79%) (R)-1-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braun-grünes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.7 g (11.9 mmol) (R)-1-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 6.7 ml (47.6 mmol) Triethylamin in 75 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.8 ml (23.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 90 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 90 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene braune Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.55 g (23.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 150 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 150 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 120 ml Wasser und mit 120 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (50%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

e) 1.5 g (5.94 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 150 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 150 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 25 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.1 g (65%) (S)-2-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194°.

Beispiel 11

a) Eine Lösung von 10.0 g (47.4 mmol) 6-Brom-1-indanon, 9.79 ml (0.11 mol) 3-Buten-2-ol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 71 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 1:1). Man erhielt neben 3.07 g Edukt 9.86 g (78%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-brom-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 9.86 g (37.2 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-brom-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 60 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.09 ml (55.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von

Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Man erhielt 7.5 g (80%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-brom-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 84°.

5 c) Eine Lösung von 2.0 g (7.9 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-brom-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.37 g (31.6 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 10 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether Hexan 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.19 g (52%) (R)-1-(7-Brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

10 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.19 g (4.07 mmol) (R)-1-(7-Brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.27 ml (16.3 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.63 ml (8.14 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt. zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.53 g (8.14 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.95 g (74%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

15 e) 0.95 g (2.99 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-brom-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 95 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produktgemisch wurde an Kieselgel (Methanol/Dichlormethan 5:95) getrennt. Das erhaltene farblose Öl (507 mg) wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 101 mg (0.87 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 503 mg (50%) (S)-2-(7-Brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 197°.

35 Beispiel 12

a) Eine Lösung von 22.0 g (101 mmol) 6-Methoxy-3,3-diethyl-1-indanon, 20.8 ml (0.24 mol) 3-Buten-2-ol und 220 mg p-Toluolsulfonsäure in 220 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 87 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 6:1). Man erhielt neben 15.7 g Edukt 4.1 g (15%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-3,3-diethyl-1-indanon als gelbes Öl.

40 b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 4.1 g (15.1 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-3,3-diethyl-1-indanon in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan und 15 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 25 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 1.66 ml (22.6 mmol) Dimethylsulfid rührte man 22 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 8 ml Wasser und 8 ml Trifluoressigsäure 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 70 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3.9 g (99%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-3,3-diethyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

45 c) Eine Lösung von 3.9 g (15 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-3,3-diethyl-1-indanon und 120 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 4.5 g (60 mmol) (R)-1-Amino-2-

propanol in 30 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.73 g (61%) (R)-1-(7-Methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als rotbraunes Öl.

5 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.73 g (9.12 mmol) (R)-1-(7-Methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 5.08 ml (36.5 mmol) Triethylamin in 70 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.42 ml (18.2 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.18 g (18.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 80 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 80 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 2.33 g (79%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbes Öl.

10 e) 2.25 g (6.94 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 225 mg Platinoxid 2 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 406 mg (3.5 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.93g (78%) (S)-2-(7-Methoxy-4,4-diethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189°.

Beispiel 13

30 a) Eine Lösung von 20.0 g (133 mmol) 5-Fluor-1-indanon, 27.5 ml (0.32 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 63 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt 18.6 g (68%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-fluor-1-indanon als gelbes Öl.

35 b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 18.5 g (90.6 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-fluor-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 50 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 85 Minuten einen Ozonstrom (3.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 9.9 ml (135 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 220 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 40 ml Wasser und 40 ml Trifluoressigsäure 4.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 170 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 110 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 170 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt ein gelbes Öl, welches aus Diethylether/Hexan kristallisiert wurde. Man erhielt 13.6 g (78%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-fluor-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 56°.

40 c) Eine Lösung von 2.88 g (15 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-fluor-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 4.51 g (60 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.75 g (79%) (R)-1-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

45 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.75 g (11.9 mmol) (R)-1-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 6.7 ml (47.6 mmol) Triethylamin in 70 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.8 ml (23.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser

Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 90 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wassерphasen einmal mit 90 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.55 g (12.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 80 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.23 g (40%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

e) 1.23 g (4.80 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 125 mg Platinoxid 6 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 130 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 279 mg (2.40 mmol) Fumarsäure in 25 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.0 g (72%) (S)-2-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 200°.

20 Beispiel 14

a) Eine Lösung von 13.2 g (63.4 mmol) 6-Phenyl-1-indanon, 11 ml (0.13 mol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfinsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 48 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 12.0 g (72%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-phenyl-1-indanon als schwach gelben Feststoff, der ohne weitere Umlkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 12.0 g (45.8 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-phenyl-1-indanon in 180 ml wasserfreiem Dichlormethan und 40 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 75 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5.04 ml (68.7 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 120 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser und 30 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11.2 g (97%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-phenyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.5 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-phenyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfinsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (52%) (R)-1-(7-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g (5.2 mmol) (R)-1-(7-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3 ml (20.8 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.82 ml (10.4 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wassерphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene grüne Feststoff wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.53 g (8.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 80 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum

ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.64 g (39%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als braunes Öl.
 5 e) 0.64 g (2.04 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-phenyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 65 mg Platinoxid 2 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der erhaltene grünliche Feststoff wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 118 mg (1.02 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die beigen Kristalle ab. Man erhielt 0.37 g (53%) (S)-2-(7-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 10 202-204°.

Beispiel 15

a) Eine Lösung von 16 g (108 mmol) 6-Hydroxy-1-indanon, 22.3 ml (0.26 mol) 3-Buten-2-ol und 160 mg p-Toluolsulfonsäure in 170 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 38 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 4:1). Man erhielt neben 7.5 g Edukt 6.21 g (28%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-hydroxy-1-indanon als gelbes Öl.
 15 b) Eine Lösung von 5.0 g (24.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-hydroxy-1-indanon, 4.1 ml (54.4 mmol) Ethylbromid, 6.83 g (49.4 mmol) Kaliumcarbonat und 10 ml N,N-Dimethylformamid in 70 ml Aceton wurde 35 Stunden auf 35° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Man erhielt 5.6 g (98%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethoxy-1-indanon als rotbraunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.
 20 c) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 5.6 g (24.3 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethoxy-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol löste man unter Rühren während 90 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.72 ml (37.1 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 170 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3.4 g (64%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethoxy-1-indanon als rotbraunes Öl.
 25 d) Eine Lösung von 1.6 g (7.33 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethoxy-1-indanon und 70 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.2 g (29.3 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.03 g (52%) (RS)-1-(7-Ethoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.
 30 e) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.03 g (3.8 mmol) (RS)-1-(7-Ethoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.1 ml (15.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.59 ml (7.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wassersphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.6 g (9.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 20 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:10)

gereinigt. Man erhielt 948 mg (72%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbliches Öl.

f) 0.94 g (3.32 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethoxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 80 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 94 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 198 mg (1.7 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 581 mg (56%) (RS)-2-(7-Ethoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 212-214°.

10

Beispiel 16

a) Eine Lösung von 4.74 g (21.6 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-hydroxy-1-indanon, 5.18 ml (47.6 mmol) Isobutylbromid und 5.98 g (43.3 mmol) Kaliumcarbonat in 40 ml N,N-Dimethylformamid wurde 48 Stunden auf 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Man erhielt 5.2 g (93%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-isobutoxy-1-indanon als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

20

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 5.1 g (19.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-isobutoxy-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 90 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.16 ml (29.4 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 170 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugogoben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2.3 g (48%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-isobutoxy-1-indanon als rotbraunes Öl.

25

c) Eine Lösung von 2.3 g (9.34 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-isobutoxy-1-indanon und 70 mg p-Toluolsulfinsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.93 g (37.3 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 1.52 g (57%) (RS)-1-(7-Isobutoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

30

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g (5.26 mmol) (RS)-1-(7-Isobutoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.93 ml (21.0 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.81 ml (10.5 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.68 g (10.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 0.43 g (26%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-isobutoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbliches Öl.

45

e) 0.43 g (1.38 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-isobutoxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 50 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 80 mg (0.69 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei

Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.25 mg (53%) (RS)-2-(7-Isobutoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 178°.

Beispiel 17

5 a) Eine Lösung von 11.8 g (73.7 mmol) 6-Ethyl-1-indanon, 15.4 ml (0.18 mol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 46 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 7.92 g (50%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethyl-1-indanon als braunes Öl.

10 b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 7.92 g (37.0 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-ethyl-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 40 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3.36 ml (45.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im

15 Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser und 30 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6.94 g (93%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethyl-1-indanon als gelbes Öl.

20 c) Eine Lösung von 2.02 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-ethyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.7 g (71%) (R)-1-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

25 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.7 g (7.04 mmol) (R)-1-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.9 ml (28.2 mmol) Triethylamin in 55 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.1 ml (14.1 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.84 g (12.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 120 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 120 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.74 g (40%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbes Öl.

30 e) 0.74 g (2.7 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-ethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 80 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.45 g (56%) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190°.

35 f) 0.45 g (2.7 mmol) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190° wurde in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und an 80 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.45 g (56%) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190°.

40 g) 0.45 g (2.7 mmol) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190° wurde in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und an 80 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.45 g (56%) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190°.

45 h) 0.45 g (2.7 mmol) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190° wurde in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und an 80 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.45 g (56%) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190°.

50 i) 0.45 g (2.7 mmol) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190° wurde in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und an 80 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 345 mg (2.97 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.45 g (56%) (S)-2-(7-Ethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189-190°.

Beispiel 18

55 a) Eine Lösung von 8 g (42 mmol) 6-Methoxycarbonyl-1-indanon, 8 ml (0.1 mol) 3-Buten-2-ol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 80 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 28 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 3:1). Man erhielt neben 1.3 g Edukt 8.5 g (83%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxycarbo-

nyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 10.5 g (42.9 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxycarbonyl-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan leitete man unter Röhren während 45 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.74 ml (64.4 mmol) Dimethylsulfid rührte man 18 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Diethylether). Durch Umkristallisation des erhaltenen Feststoffes erhielt man 4.5 g (45%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxycarbonyl-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 92°.

c) Eine Lösung von 2.32 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxycarbonyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.2 g (81%) (RS)-1-(7-Methoxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.2 g (8.1 mmol) (RS)-1-(7-Methoxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.55 ml (32.4 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.26 ml (16.2 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.05 g (16.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und ongte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 950 mg (40%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach braunes Öl.

e) 0.95 g (3.2 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 70 ml wasserfreiem Methanol wurden an 95 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 110 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 186 mg (1.6 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 3 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 770 mg (73%) (RS)-2-(7-Methoxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 199-200°.

40

Beispiel 19

a) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 3.55 g (10.7 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-mesyloxycarbonyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol 90 ml wasserfreiem Diethylether und 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man über 5 Minuten 5.87 ml (11.7 mmol) einer 2 M Phenyllithiumlösung. Nach 15 Minuten bei dieser Temperatur tropfte man nochmals 5.87 ml der Phenyllithiumlösung hinzu und rührte weitere 5 Minuten. Anschliessend versetzte man das Reaktionsgemisch mit 50 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung und 25 ml Wasser. Es wurde einmal mit 50 ml Essigester extrahiert, die Wasserphase mit 1 N Salzsäure leicht sauer gestellt und dreimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.7 g (99 %) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-hydroxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als braunes Öl.

b) Zu einer Lösung von 1.05 g (4.13 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-hydroxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol und 0.6 ml (7.4 mmol) Pyrridin in 30 ml Dichlormethan gab man unter Röhren 0.7 ml (7.4 mmol) Acetanhydrid und rührte weitere 16 Stunden. Anschliessend versetzte man das Reaktionsgemisch mit 50 ml Dichlormethan und 40 ml Wasser, trennte die organische Phase ab und wusch diese einmal mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, wurde im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:2) gereinigt.

Man erhielt 0.9 g (85%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-acetoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach oranges Öl.

c) 0.84 g (2.84 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-acetoxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 85 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 178 mg (1.54 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 4 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 400 mg (43%) (RS)-2-(7-Acetoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 187-188°.

10

Beispiel 20

a) Eine Lösung von 1.88 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 0.99 g (44%) (RS)-1-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

20

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.98 g (4.3 mmol) (RS)-1-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.4 ml (17.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.67 ml (8.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.56 g (8.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 737 mg (68%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

25

c) 0.73 g (2.89 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 75 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 168 mg (1.45 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 596 mg (73%) (RS)-2-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194°.

30

35

Beispiel 21

a) Eine Lösung von 2.08 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-chlor-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 30 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 3:7) gereinigt. Man erhielt 1.52 g (61%) (RS)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

40

b) Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.52 g (6.1 mmol) (RS)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.4 ml (24.5 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.95 ml (12.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 280 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

dampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 718 mg (11.0 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether und einmal mit 140 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.0 g (60%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol als Öl.

c) 1.0 g (3.7 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 100 mg Platinoxid 17 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 75 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 195 mg (1.68 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 19 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 945 mg (85%) (RS)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 206°.

Beispiel 22

a) Eine Lösung von 2 g (9.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.94 g (39.2 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.7 g (71%) (RS)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Feststoff mit Smp. 76°.

b) Zu einer auf 0° C gekühlten Lösung von 1 g (4.1 mmol) (RS)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.3 ml (16.4 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.64 ml (8.2 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.53 g (8.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 750 mg (68%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

c) 1 g (3.7 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 100 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 216 mg (1.8 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 882 mg (79%) (RS)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 203°.

Beispiel 23

a) Eine Lösung von 20.0 g (0.12 mol) 6-Methoxy-1-indanon, 31.3 ml (0.36 mol) 3-Buten-2-ol, 53.5 ml (0.43 mol) 2,2-Dimethoxypropan und 200 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol wurde zum Sieden gebracht. Das entsteuern eingedampft. Reinigung an Kieselgel (Hexan/Diethylether 5:1) lieferte 13.6 g (55%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-1-indanon als hellgelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° abgekühlte Lösung von 13.6 g (62 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-methoxy-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 400 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren 60 Minuten Ozon (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung mit Sauerstoff und gab dann 6.4 ml (87 mmol) Dimethylsulfid in die kalte Lösung. Über Nacht kann die Lösung auf Raumtemperatur und wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 1600 ml Dichlormethan

gelöst, die Lösung mit 600 g Kieselgel und 100 ml 10%iger Oxalsäurelösung versetzt und über Nacht gerührt. Dann wurde filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6.5 g (51%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 4.5 g (22 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon und 2.3 g (22 mmol) N-Acetylethylendiamin in 100 ml Toluol wurde 10 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, in Dichlormethan aufgenommen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und erneut eingedampft. Nach Reinigung an Kieselgel (Essigester) erhielt man 0.9 g (15%) N-[2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid als gelblichen Feststoff.

d) 2.4 g (8.9 mmol) N-[2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 48 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 2.5 g Kaliumhydroxid 17 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und versetzte mit 250 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das braune Öl wurde in 30 ml Methanol gelöst und mit 1.0 g (8.6 mmol) Fumarsäure versetzt, wobei hellbraune Kristalle ausfielen. Diese wurden in 120 ml warmem Methanol gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Produkt durch langsame Zugabe von 120 ml Diethylether auskristallisiert. Man erhielt 2.0 g (66%) 2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 177 - 180°.

Beispiel 24

a) Eine Lösung von 2.0 g (10.4 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-fluor-1-indanon und 85 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.12 g (41.6 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.66 g (69%) (RS)-1-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.66 g (7.17 mmol) (RS)-1-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.98 ml (28.7 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.12 ml (14.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 70 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.82 g (12.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 80 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.45 g (24%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbes Öl.

c) 0.44 g (1.71 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 45 mg Platinoxid 5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 100 mg (0.86 mmol) Fumarsäure in 7 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.39 g (80%) (RS)-2-(6-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 202°.

Beispiel 25

a) Eine Lösung von 10.6 g (63.3 mmol) 5,6-Difluor-1-indanon, 13.1 ml (0.15 mol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxypropan wurde 64 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 2:1). Man erhielt neben 3.6 g Edukt 5.32 g (38%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5,6-difluor-1-indanon als braunes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 5.3 g (23.8 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5,6-difluor-1-indanon in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan und 25 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 40 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.64 ml (36 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 60 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 80 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 40 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt ein gelbes Öl, welches aus Diethylether/Hexan kristallisiert wurde. Man erhielt 3.82 g (76%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-difluor-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp. $78\text{--}81^{\circ}$.

c) Eine Lösung von 2.1 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-difluor-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.13 g (45%) (R)-1-(6,7-Difluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunen Feststoff, der ohne weitere Umrösterisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.13 g (4.5 mmol) (R)-1-(6,7-Difluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.48 ml (18 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.7 ml (9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 70 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.58 g (8.98 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 0.97 g (79%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6,7-difluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

e) 0.97 g (3.5 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6,7-difluor-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 100 mg Platinoxid 18 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der erhaltene weisse Feststoff wurde in 75 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 406 mg (3.5 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 22 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.78 g (61%) (S)-2-(6,7-Difluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. $215\text{--}217^{\circ}$.

45 Beispiel 26

a) Eine Lösung von 14.5 g (64.5 mmol) 5-Chlor-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon, 13.3 ml (0.15 mol) 3-Buten-2-ol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure in 150 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 71 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 6:1). Man erhielt neben 2.25 g Edukt 11.9 g (66%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-chlor-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 86° .

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 11.9 g (42.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-chlor-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon in 160 ml wasserfreiem Dichlormethan und 40 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 50 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.7 ml (64 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 120 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml

Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Öl wurde aus Hexan/Essigester kristallisiert. Man erhielt 10.3 g (90%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-chlor-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 102-103°.

5 c) Eine Lösung von 6.67 g (25 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-chlor-6-methoxy-3,3-dimethyl-1-indanon und 150 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 7.51 g (0.1 mol) (R)-1-Amino-2-propanol in 40 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 40 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:1) gereinigt. Man erhielt 7.0 g (92%) (R)-1-(6-Chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

10 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.84 g (6.0 mmol) (R)-1-(6-Chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.35 ml (24 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.93 ml (12 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 90 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.78 g (12 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 3:1) gereinigt. Man erhielt 1.58 g (80%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6-chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als rotes Öl.

15 e) 1.56 g (4.72 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-6-chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 160 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde in 125 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 548 mg (4.72 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 19 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht gelben Kristalle ab. Man erhielt 1.57 g (80%) (S)-2-(6-Chlor-7-methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 186-188°.

20 f) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.51 g (6.5 mmol) (S)-1-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.64 ml (26.1 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.51 ml (13.1 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 711 mg (10.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 110 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 110

40 Beispiel 27

a) Eine Lösung von 1.92 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-fluor-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (S)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.51 g (65%) (S)-1-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

45 b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.51 g (6.5 mmol) (S)-1-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.64 ml (26.1 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.51 ml (13.1 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 711 mg (10.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 110 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 110

ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 90 ml Wasser und mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 631 mg (38%) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als Öl.

5 c) 620 mg (2.4 mmol) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 62 mg Platinoxid 15 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 75 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 140 mg (1.2 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 4.5 Stunden bei 10 Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 409 mg (53%) (R)-2-(7-Fluor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 174°.

Beispiel 28

15 a) Eine Lösung von 2 g (9.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.94 g (39.2 mmol) (S)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch 20 Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.5 g (63%) (S)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Feststoff mit Smp. 74°.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.5 g (6.2 mmol) (S)-1-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.45 ml (24.6 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.96 ml (12.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen 25 einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.71 g (10.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach 30 dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.0 g (60%) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

c) 1 g (3.7 mmol) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 100 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 240 mg (2.07 mmol) Fumarsäure, gelöst in 20 ml Methanol, versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 760 mg (68%) (R)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 207°.

Beispiel 29

a) Eine Lösung von 2.5 g (12.0 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-chlor-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 120 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.6 g (47.9 mmol) (S)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch 50 Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.56 g (53%) (S)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.55 g (6.3 mmol) (S)-1-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.5 ml (25.0 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.97 ml (12.5 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal 55

mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 30 ml wasser-freiem Dimethylformamid gelöst, mit 815 mg (12.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 833 mg (49%) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als Öl.

10 c) 750 mg (2.8 mmol) (R)-1-(2-Azido-propyl)-7-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 75 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abgenutscht, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 154 mg (1.3 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 6 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 633 mg (76%) (R)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 195°.

Beispiel 30

20 a) Eine Lösung von 3 g (13.9 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-1-tetralon und 150 mg p-Toluolsulfonsäure in 130 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 4.16g (55.5 mmol) (S)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 3.0 g (84%) (S)-1-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

25 b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 3 g (11.7 mmol) (S)-1-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol und 6.55 ml (46.7 mmol) Triethylamin in 80 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.8 ml (23.3 mmol) Methansülfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 300 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.52 g (23.3 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.9 g (58%) (R)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-8-methoxy-1-H-benz[g]indol als schwach gelbes Öl.

30 c) 1.9 g (6.4 mmol) (R)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 190 mg Platinoxid 16 Stunden unter hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 1.64 g (95%) (R)-2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin als farbloses Öl, von dem 440 mg (1.7 mmol) in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 200 mg (1.7 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt wurden. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 450 mg (70%) (R)-2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 194°.

Beispiel 31

55 a) Eine Lösung von 1.2 g (4.7 mmol) (R)-2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin, 0.52 g (5.1 mmol) Triethylamin und 0.83 g (5.8 mmol) Trifluoressigsäureethylester in 50 ml wasserfreiem Methanol wurde 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem man das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen hatte, nahm man den Rückstand mit 70 ml wasserfreiem Dioxan auf, gab 1.8

g (7.9 mmol) DDQ hinzu und kochte 1.5 Stunden unter Rückfluss. Anschliessend engte man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton 4:1). Man erhielt 0.97 g (59%) (R)-N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-trifluor-acetamid als hellbraunen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Eine Mischung aus 0.97 g (2.8 mmol) (R)-N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-trifluoracetamid, 1 g (17.8 mmol) Kaliumhydroxid, 2 ml Wasser und 40 ml Methanol wurde 15 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in 80 ml 1N Natronlauge gegossen, zweimal mit jeweils 80 ml Diethylether und einmal mit 80 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 120 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum, wurde der Rückstand in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 322 mg (2.77 mmol) Fumarsäure in 30 ml Methanol versetzt. Man rührte 3 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 600 mg (69%) (R)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 209°.

Beispiel 32

a) 254 mg (1.0 mmol) N-[2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 10 ml Dioxan gelöst, 238 mg (1.05 mmol) DDQ zugesetzt und 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Ausgefallene Kristalle wurden durch Filtration entfernt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel mit Methylenechlorid/Aceton 9:1 chromatographiert. Man erhielt 211 mg (83%) N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid als schwach gelblichen Feststoff. DC (Kieselgel): $R_f = 0.25$ (Methylenechlorid/Aceton 9:1).

b) 211 mg (0.83 mmol) N-[2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 3 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 0.25 g (4.4 mmol) Kaliumhydroxid 9.5 Std. auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 20 ml halbkonzentrierte Kochsalzlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 2 ml Methanol gelöst und 70 mg (0.6 mmol) Fumarsäure zugesetzt. Nach Zugabe von 5 ml Diethylether wurden die Kristalle abfiltriert und aus 8.5 ml Methanol/DMF 16:1 umkristallisiert. Man erhielt 142 mg (53%) 2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) als weisse Kristalle mit Smp. 200 - 201°.

Beispiel 33

a) Eine Lösung von 20 g (104 mmol) 5,6-Dimethoxy-1-indanon, 21.5 ml (0.25 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfonsäure in 21.5 ml 2,2-Dimethoxy-propan und 200 ml wasserfreiem Toluol wurde 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/ Essigester 3:2), gereinigt. Man erhielt 6.8 g (27%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5,6-dimethoxy-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 6.8 g (27.6 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5,6-dimethoxy-1-indanon in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 30 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4 ml (54.3 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 250 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Trifluoressigsäure 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 70 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 120 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Diethylether/Hexan kristallisiert. Man erhielt 4.7 g (73%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-dimethoxy-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 122°.

c) Eine Lösung von 2 g (8.5 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-dimethoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.56 g (34.2 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man

das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 0.91 g (40%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.91 g (3.3 mmol) (RS)-1-(1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.86 ml (13.4 mmol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.52 ml (6.7 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 140 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.43 g (6.7 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 15 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 400 mg (40%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-6,7-dimethoxy-indeno[1,2-b]pyrrol als Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

e) 0.4 g (1.3 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-6,7-dimethoxy-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 20 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 40 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 25 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 62.2 mg (0.54 mmol) Fumarsäure in 5 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 314 mg (71%) (RS)-2-(1,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 203-205°.

Beispiel 34

a) Eine Lösung von 48 g (0.324 mol) 4-Chromanon, 67 ml (0.78 mol) 3-Buten-2-ol und 500 mg p-Toluolsulfonsäure in 67 ml 2,2-Dimethoxypropan und 500 ml wasserfreiem Toluol wurde 46 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt 24.7 g (38%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-chromanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 24.6 g (0.12 mol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-chromanon in 450 ml wasserfreiem Dichlormethan und 150 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 2 Stunden einen Ozonstrom (3.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 15 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 13.4 ml (0.18 mol) Dimethylsulfid rührte man 20 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 250 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 40 ml Wasser und 40 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 70 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 120 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 22.7 g (99%) 2-(2-Oxoethyl)-4-chromanon als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

c) Eine Lösung von 1.9 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-chromanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.82 g (79%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelbes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.82 g (7.9 mmol) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.4 ml (31.7 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.23 ml (15.9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5

5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 280 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.03 g (15.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.44 g (71%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]-pyrrol als farb-loses Öl.

10 e) 1.44 g (5.7 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]-pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 150 nmol Pt^{0+}O 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 329 mg (2.83 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.42 g (88%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 208-209°.

15

Beispiel 35

a) Zu einer auf -70° gekühlten Lösung von 2.96 g (18.3 mmol) 6-Methoxy-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter Röhren tropfenweise eine aus 3.12 ml (22 mmol) Diisopropylamin und 13.8 ml (22 mmol) 1.6 N n-Butyllithium in Hexan frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamidlösung in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man rührte weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur und tropfte anschliessend über 10 Minuten eine Lösung von 2.03 ml (20.2 mmol) 3-Chlor-2-butenon in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst hinzu. Man liess das Reaktionsgemisch über 30 Minuten auf 0° kommen und rührte weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur. Anschliessend goss man das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eis, gab 150 ml gesättigte Natriumchloridlösung dazu und trennte die organische Phase ab. Die Wasserphase wurde einmal mit 400 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene rote Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 3:2) gereinigt. Man erhielt neben 0.93 g Edukt 1.56 g (37%) rac-6-Methoxy-2-(3-oxo-2-butyl)-1-indanon als gelbes Öl.

b) Eine Lösung von 1.5 g (6.46 mmol) rac-6-Methoxy-2-(3-oxo-2-butyl)-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfinsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 1.94 g (25.8 mol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 85 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.23 g (70%) (R)-1-(7-Methoxy-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelbes Öl.

c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.22 g (4.5 mmol) (R)-1-(7-Methoxy-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.5 ml (18 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.7 ml (9.0 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.58 g (9.0 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 18 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.64 g (48%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

5 d) 0.63 g (2.12 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 63 mg Platinoxid 2.5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 123 mg (1.06 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht gelben Kristalle ab. Man erhielt 528 mg (76%) (S)-2-(7-Methoxy-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 197°.

10 Beispiel 36

15 a) Zu einer auf -70° gekühlten Lösung von 2.96 g (18.3 mmol) 6-Methoxy-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter Rühren tropfenweise eine aus 3.12 ml (22 mmol) Diisopropylamin und 13.8 ml (22 mmol) 1.6 N n-Butyllithium in Hexan frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamid-lösung in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man rührte weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur und tropfte anschliessend über 10 Minuten eine Lösung von 1.62 ml (20.2 mmol) Chloraceton in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst hinzu. Man liess das Reaktionsgemisch über 90 Minuten auf Raumtemperatur kommen und rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur. Anschliessend goss man das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eis, gab 100 ml gesättigte Natriumchloridlösung dazu und trennte die organische Phase ab. Die Wasserphase wurde einmal mit 300 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene rote Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 3:2) gereinigt. Man erhielt 2.24 g (56%) (RS)-6-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon als gelben Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

20 b) Eine Lösung von 1.45 g (6.64 mmol) (RS)-6-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon und 60 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.0 g (26.6 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 90 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.05 g (61%) (R)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelben Feststoff mit Smp. 110°.

25 c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.8 g (3.1 mmol) (R)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.73 ml (12.4 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.48 ml (6.2 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.40 g (6.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.44 g (50%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol als schwach gelbes Öl.

30 d) 0.44 g (1.56 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 35 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 45 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde in 35 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 90 mg (0.78 mmol) Fumarsäure in 7 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht gelben Kristalle ab. Man erhielt 414 mg (84%) (S)-2-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 199°.

Beispiel 37

a) Eine Lösung von 14.0 g (84 mmol) 4-Chlor-1-indanon, 17.3 ml (0.20 mol) 3-Buten-2-ol und 140 mg p-Toluolsulfonsäure in 140 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 64 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 6:1). Man erhielt 15.2 g (81%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-chlor-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 15.1 g (68.4 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-chlor-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 40 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 90 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 7.55 ml (103 mmol) Dimethylsulfid rührte man 20 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 120 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 13.9 g (97%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-chlor-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.08 g (10.0 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-chlor-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:2) gereinigt. Man erhielt 1.47 g (59%) (RS)-1-(5-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.47 g (5.93 mmol) (RS)-1-(5-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.3 ml (23.7 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.92 ml (11.9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 50 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.77 g (11.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 80 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.0 g (62%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

e) 1.0 g (3.66 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-chlor-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 100 mg Platinoxid 5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 212 mg (1.83 mmol) Fumarsäure in 16 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.05 g (94%) (RS)-2-(5-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 182°.

Beispiel 38

a) Eine Lösung von 1.8 g (8.25 mmol) (RS)-6-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon und 70 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.48 g (33 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 90 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.37 g (65%) (RS)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunen Feststoff, der

direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.35 g (5.25 mmol) (RS)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.92 ml (21.0 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.81 ml (10.5 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5

5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 120 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.68 g (10.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 23 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.93 g (63%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

c) 0.92 g (3.26 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 70 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 90 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 189 mg (1.63 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht gelben Kristalle ab. Man erhielt 800 mg (78%) (RS)-2-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 187-188°.

25

Beispiel 39

a) Eine Lösung von 11.2 g (64.1 mmol) 6-iso-Propyl-1-indanon, 13.3 ml (0.15 mol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 89 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt neben 6.6 g Edukt 5.6 g (38%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-iso-propyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 5.6 g (24.5 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-iso-propyl-1-indanon in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan und 25 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 50 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.7 ml (36.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 60 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 50 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5.08 g (95%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-iso-propyl-1-indanon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.16 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-iso-propyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 60 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.4 g (55%) (RS)-1-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.38 g (5.4 mmol) (RS)-1-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.01 ml (21.6 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.84 ml (10.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.7 g (10.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.08 g (72%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-iso-propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

10 e) 1.06 g (3.78 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-iso-propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 110 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 219 mg (1.89 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 918 mg (78%) (RS)-2-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 203°.

15

Beispiel 40

20 a) Eine Lösung von 2.16 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-iso-propyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.78 g (70%) (R)-1-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.78 g (6.97 mmol) (R)-1-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.86 ml (27.9 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.08 ml (13.9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 70 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.91 g (13.9 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 150 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 200 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.12 g (57%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-iso-propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

c) 1.12 g (3.99 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-iso-propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 112 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 232 mg (2.0 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 5 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 371 mg (29%) (S)-2-(7-iso-Propyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.57) mit Smp. 179-181°.

40 Beispiel 41

50 a) Eine Lösung von 11.0 g (58.0 mmol) 6-tert-Butyl-1-indanon, 12.5 ml (145 mmol) 3-Buten-2-ol und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 110 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 41 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 6:1). Man erhielt 7.35 g (53%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-tert-butyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 7.35 g (30.5 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-tert-butyl-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 35 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3.36 ml (45.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6.44 g (92%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-tert-butyl-1-indanon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.3 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-tert-butyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.9 g (70%) (R)-1-(7-tert-Butyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.9 g (7.05 mmol) (R)-1-(7-tert-Butyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.9 ml (28.2 mmol) Triethylamin in 55 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.1 ml (14.1 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.83 g (12.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 120 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 120 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.82 g (44%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-tert-butyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach braunes Öl.

e) 0.82 g (2.8 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-7-tert-butyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 80 mg Platinoxid 2 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 163 mg (1.4 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die schwach rosafarbenen Kristalle ab. Man erhielt 0.33 g (36%) (S)-2-(7-tert-Butyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 188-190°.

Beispiel 42

a) Eine Lösung von 9.73 g (45 mmol) 5'-Methoxy-2',3'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,1'-[1H]inden]-3'-on, 9.3 ml (108 mmol) 3-Buten-2-ol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 90 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 7:1). Man erhielt neben 4.0 g Edukt 6.24 g (51%) (RS)-2'-(2-Buten-1-yl)-5'-methoxy-2',3'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,1'-[1H]inden]-3'-on als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 6.2 g (22.9 mmol) (RS)-2'-(2-Buten-1-yl)-5'-methoxy-2',3'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,1'-[1H]inden]-3'-on in 80 ml wasserfreiem Dichlormethan und 20 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 40 Minuten einen Ozonstrom (2.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2.52 ml (34.4 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 2.5 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5.74 g (97%) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methoxy-2',3'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on als schwach gelbes Öl.

5 c) Eine Lösung von 2.58 g (10 mmol) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methoxy-2',3'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 10 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.98 g (67%) (R)-1-[7`-Methoxy-1',4'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1`-yl]-propan-2-ol als gelbes Öl.

15 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.95 g (6.6 mmol) (R)-1-[7`-Methoxy-1',4'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1`-yl]-propan-2-ol und 3.65 ml (26.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.02 ml (13.1 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.86 g (13.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 5 Stunden auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je 20 einmal mit 70 ml Wasser und mit 80 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.45 g (68%) (S)-1`-(2-Azido-propyl)-7`-methoxy-1',4'-dihydro-spiro[cyclopentan]-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

25 e) 1.45 g (4.5 mmol) (S)-1`-(2-Azido-propyl)-7`-methoxy-1',4'-dihydro-spiro[cyclopentan]-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 145 mg Platinoxid 14 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 522 mg (4.5 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 5 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 35 1.47 g (79%) (S)-1-Methyl-2-(7`-methoxy-1',4'-dihydro-spiro[cyclopentan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 183-185°.

Beispiel 43

40 a) Eine Lösung von 25.0 g (116 mmol) 5`-Methyl-2',3'-dihydro-spiro[cyclohexan-1,1`-[1H]inden]-3`-on, 24.1 ml (280 mmol) 3-Buten-2-ol und 250 mg p-Toluolsulfonsäure in 250 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 88 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 6:1). Man erhielt neben 8.4 g Edukt 18.4 g (59%) (RS)-2`-(2-Buten-1-yl)-5`-methyl-2',3'-dihydro-spiro[cyclohexan-1,1`-[1H]inden]-3`-on als gelbes Öl.

45 b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 18.4 g (68.5 mmol) (RS)-2`-(2-Buten-1-yl)-5`-methyl-2',3'-dihydro-spiro[cyclohexan-1,1`-[1H]inden]-3`-on in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 60 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 75 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 7.55 ml (103 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser und 30 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingeengt. Man erhielt 17.0 g (97%) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclohexan-1,1`-[1H]inden]-3`-on als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.56 g (10 mmol) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclohexan-1,1`-[1H]inden]-3`-on und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 2:3) gereinigt. Man erhielt 2.45 g (83%) (R)-1-[7`-Methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1`-yl]-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.45 g (8.3 mmol) (R)-1-[7`-Methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1`-yl]-propan-2-ol und 4.57 ml (33.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.3 ml (16.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 2.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene gelbe Öl wurde in 75 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.08 g (16.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 90 ml Wasser und mit 90 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt (S)-1`-(2-Azido-propyl)-7`-methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan]-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol 1.76 g (66%) als schwach rotes Öl.

e) 1.76 g (5.49 mmol) (S)-1`-(2-Azido-propyl)-7`-methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan]-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol gelöst in 100 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 170 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach braune Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 637 mg (5.49 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 22 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.7 g (76%) (S)-1-Methyl-2-(7`-methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan]-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 195-196°.

35 Beispiel 44

a) Eine Lösung von 17.0 g (84.8 mmol) 5`-Methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on, 17.5 ml (204 mmol) 3-Buten-2-ol und 170 mg p-Toluolsulfonsäure in 170 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 71 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Periform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt neben 4.0 g Edukt 12.7 g (59%) (RS)-2`-(2-Buten-1-yl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 12.7 g (50.1 mmol) (RS)-2`-(2-Buten-1-yl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan und 50 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 60 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5.54 ml (75.5 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 160 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 12.0 g (99%) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on als schwach rotes Öl.

c) Eine Lösung von 2.42 g (10 mmol) (RS)-2`-(2-Oxoethyl)-5`-methyl-2`³-dihydro-spiro[cyclopentan-1,1`-[1H]inden]-3`-on und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 2:3) gereinigt. Man erhielt 2.45 g (83%) (R)-1-[7`-Methyl-1`⁴-dihydro-spiro[cyclohexan-1,4`-inden-1,2-b]pyrrol]-1`-yl]-propan-2-ol als braunes Öl.

scheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 3:2) gereinigt. Man erhielt 2.06 g (73%) (R)-1-[7'-Methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol]-1'-yl]-propan-2-ol als rotes Öl.

5 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.06 g (7.32 mmol) (R)-1-[7'-Methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol]-1'-yl]-propan-2-ol und 4.03 ml (14.6 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.15 ml (14.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 75 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.95 g (14.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 5 Stunden auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 4:1) gereinigt. Man erhielt 1.34 g (60%) (S)-1'-(2-Azido-propyl)-7'-methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan]-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach rotes Öl.

10 e) 1.34 g (4.37 mmol) (S)-1'-(2-Azido-propyl)-7'-methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan]-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 75 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 135 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 507 mg (4.37 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.23 g (71%) (S)-1-Methyl-2-(7'-methyl-1',4'-dihydro-spiro[cyclopantan-1,4'-indeno[1,2-b]pyrrol]-1'-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 192°.

15 20 25 30

Beispiel 45

a) Eine Lösung von 1.05 g (4.13 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-hydroxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol und 0.77 ml (8.26 mmol) Isopropylbromidbromid, 1.14 g (8.26 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml N,N-Dimethylformamid wurde 48 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 150 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 150 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man einmal mit 70 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.35 g (28%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-isopropoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als orangenes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

35 b) 0.35 g (1.17 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-isopropoxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 40 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 40 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 68 mg (0.58 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.22 mg (57%) (RS)-2-(7'-Iso-propoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1'-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 192°.

40 45

Beispiel 46

50 a) Eine Lösung von 8.0 g (54 mmol) 6-Hydroxy-1-indanon, 6.3 ml (59.4 mmol) Cyclopentylbromid, 16.4 g (119 mmol) Kaliumcarbonat und 10 ml N,N-Dimethylformamid in 100 ml Aceton wurde 35 Stunden auf 75° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 150 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 200 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 3:1) gereinigt. Man erhielt 9.45 g (81%) 6-Cyclopentoxy-1-indanon als orangenes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Eine Lösung von 9.45 g (43.7 mmol) 6-Cyclopentoxy-1-indanon, 9.0 ml (105 mmol) 3-Buten-2-ol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 63 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 6:1). Man erhielt 8.1 g (69%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-cyclopentoxy-1-indanon als gelbes Öl.

c) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 8.1 g (29.9 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-cyclopentoxy-1-indanon in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 60 Minuten einen Ozonstrom (1.5 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3.29 ml (44.9 mmol) Dimethylsulfid rührte man 21 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 75 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 12.5 ml Wasser und 12.5 ml Trifluoressigsäure 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 150 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5.63 g (73%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-cyclopentoxy-1-indanon als oranges Öl.

d) Eine Lösung von 2.58 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-cyclopentoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.44 g (48%) (RS)-1-(7-Cyclopentoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als schwach gelbes Öl.

e) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.44 g (4.8 mmol) (RS)-1-(7-Cyclopentoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.66 ml (19.3 mmol) Triethylamin in 55 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.75 ml (9.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.62 g (9.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 1.27 g (82%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-cyclopentoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelblichen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde..

f) 1.27 g (3.93 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-cyclopentoxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 75 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 125 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach rote Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 198 mg (1.7 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht rosafarbenen Kristalle ab. Man erhielt 926 mg (80%) (RS)-2-(7-Cyclopentoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 196-198°.

50

Beispiel 47

a) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 12.0 g (81 mmol) 6-Hydroxy-1-indanon und 45.2 ml (162 mmol) Triethylamin in 350 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 12.6 ml (162 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 ml gesättigter Natrium-

chloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 18.3 g (99%) 6-Mesyloxy-1-indanon als braunen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

5 b) Eine Lösung von 18.3 g (80.9 mmol) 6-Mesyloxy-1-indanon, 16.7 ml (194 mmol) 3-Buten-2-ol und 300 mg p-Toluolsulfonsäure in 400 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 46 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 4:1). Man erhielt neben 8.31 g Edukt 11.3 g (50%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-mesyloxy-1-indanon als gelbes Öl.

10 c) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 11.3 g (40.3 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-6-mesyloxy-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 60 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 55 Minuten einen Ozonstrom (2 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.51 ml (61.5 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 250 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 9.38 g (85%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-mesyloxy-1-indanon als schwach braunen Feststoff mit Smp. 85-87°.

15 d) Eine Lösung von 2.31 g (8.59 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-mesyloxy-1-indanon und 110 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.58 g (34.4 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 2:3) gereinigt. Man erhielt 0.74 g (28%) (RS)-1-(7-Mesyloxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als schwach braunen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

20 e) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.72 g (2.38 mmol) (RS)-1-(7-Mesyloxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.33 ml (9.53 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.37 ml (4.77 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene grüne Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.62 g (4.77 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 70 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 0.68 g (86%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-mesyloxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelblichen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

25 f) 0.66 g (2.0 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-mesyloxy-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 66 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene schwach braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 116 mg (1.0 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die leicht rosafarbenen Kristalle ab. Man erhielt 400 mg (55%) (RS)-2-(7-Mesyloxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 201°.

Beispiel 48

55 a) Zu einer auf -70° gekühlten Lösung von 3.24 g (20.0 mmol) 5-Methoxy-1-indanon in 350 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter Rühren tropfenweise eine aus 4.25 ml (30.0 mmol) Diisopropylamin und 18.7 ml (30 mmol) 1.6 N n-Butyllithium in Hexan frisch hergestellte Lithiumdiisopropylamin-Lösung. Es wurde 10 Minuten gerührt und anschliessend 10 Minuten bei -70° aufbewahrt. Anschliessend wurde die Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das erhaltene schwach braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 1:4) gereinigt. Man erhielt 2.22 g (68%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelblichen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

pylamid-lösung in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur und tropfte anschliessend über 15 Minuten eine Lösung von 1.6 ml (20.0 mmol) Chloraceton in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst hinzu. Man liess das Reaktionsgemisch über 100 Minuten auf Raumtemperatur kommen und rührte weitere 45 Minuten bei dieser Temperatur. Anschliessend goss man das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eis, gab 150 ml gesättigte Natriumchloridlösung dazu und trennte die organische Phase ab. Die Wasserphase wurde einmal mit 400 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene rote Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 3:7) gereinigt. Man erhielt 1.67 g Rohprodukt, welches aus Diethylether/Hexan umkristallisiert wurde. Die Kristallisation ergab 1.21 g (56%) (RS)-5-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 73°.

b) Eine Lösung von 1.2 g (5.5 mmol) (RS)-5-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon und 60 mg p-Toluolsulfinsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 1.65 g (22.0 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 90 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.17 g (82%) (RS)-1-(6-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelben Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.16 g (4.51 mmol) (RS)-1-(6-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.5 ml (18.0 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.7 ml (9.0 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.58 g (9.0 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 16 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11.6 g Rohprodukt, welches aus Hexan Essigester kristallisiert wurde. Die Kristallisation ergab 7.59 g (73%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-dichlor-1-indanon als schwach gelben Feststoff mit Smp. 93-96°.

c) Eine Lösung von 2.0 g (8.23 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5,6-dichlor-1-indanon und 70 mg p-Toluolsulfinsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.47 g (32.9 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 4:1) gereinigt. Man erhielt 0.62 g (27%) (RS)-1-(6,7-Dichlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.6 g (2.12 mmol) (RS)-1-(6,7-Dichlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.18 ml (8.5 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.33 ml (4.25 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 50 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 275 mg (4.24 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 60 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 90 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.45 g (69%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6,7-dichlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach farbloses Öl.

e) 0.44 g (1.43 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6,7-dichlor-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 45 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 30 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 83 mg (0.72 mmol) Fumarsäure in 5 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 395 mg (81%) (RS)-2-(6,7-Dichlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 203°.

Beispiel 50

a) Eine Lösung von 13.0 g (89 mmol) 4-Methyl-1-indanon, 19.2 ml (0.22 mol) 3-Buten-2-ol und 170 mg p-Toluolsulfonsäure in 170 ml 2,2-Dimethoxy-propan wurde 46 Stunden an einem mit Molekularsieb (0.4 nm, 2 mm Perlform) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 12.0 g (67%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-methyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 12.0 g (60 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-methyl-1-indanon in 220 ml wasserfreiem Dichlormethan und 45 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 90 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 6.6 ml (90 mmol) Dimethylsulfid rührte man 15 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 160 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 200 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 10.6 g (94%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-methyl-1-indanon als schwach gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 1.9 g (10.0 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-methyl-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 45 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkalte Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 0.63 g (28%) (RS)-1-(5-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als weissen Feststoff, der direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.63 g (2.8 mmol) (RS)-1-(5-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.6 ml (11.2 mmol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.44 ml (5.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 50 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene grüne Feststoff wurde in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.36 g (5.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 80 ml Wasser und extrahierte dreimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.69 g (98%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

e) 0.69 g (2.7 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 70 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 80 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 157 mg (1.35 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 0.34 g (44%) (RS)-2-(5-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 214°.

Beispiel 51

a) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 10.1 g (50 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-chromanon in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan und 300 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 55 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 15 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5 ml (67.7 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 5.62 g (55 mmol) N-Acetylethylendiamin in 100 ml konzentrierter Essigsäure gelöst und 45 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt. Man erhielt 5.7 g (45%) N-[2-(1,4-Dihydro[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid als braunen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Ein Gemisch aus 2.5 g (9.7 mmol) N-[2-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid, 3.28 g (58 mmol) Kaliumhydroxid, 20 ml Wasser und 40 ml Ethylenglykol wurde unter Rühren während 23 Stunden auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen goss man das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte Natriumchloridlösung und extrahierte dreimal mit jeweils 200 ml Essigester. Die organischen Phasen wusch man einmal mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 200:10:1) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde in 110 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 436 mg (3.8 mmol) Fumarsäure in 20 ml wasserfreiem Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und nutzte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 812 mg (31%) 2-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 180°.

Beispiel 52

a) Eine Lösung von 1.9 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-chromanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabschieder erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (R)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.9 g (83%) (R)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelbes Öl.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.88 g (8.2 mmol) (R)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.57 ml (32.8 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.27 ml (16.4 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 280 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene braune Feststoff wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.0 g (15.2 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 18 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.67 g (80%) (S)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol als farbloses Öl.

c) 1.65 g (6.5 mmol) (S)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 170 mg Platinoxid 4 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das so erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 309 mg (2.67 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.35 g (73%) (S)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194-195°.

Beispiel 53

a) Eine Lösung von 25 g (0.15 mol) 5-Chlor-1-indanon, 31 ml (0.36 mol) 3-Buten-2-ol und 250 mg p-Toluolsulfonsäure in 31 ml 2,2-Dimethoxypropan und 250 ml wasserfreiem Toluol wurde 17 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 11.9 g (36%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-chlor-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 11.9 g (53.9 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-chlor-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 100 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 60 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5.9 ml (80.9 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 12 ml Wasser und 12 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 8.98 g (80%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-6-chlor-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp. 66°.

c) Eine Lösung von 2 g (9.6 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-chlor-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.88 g (38.3 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 30 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.9 g (80%) (RS)-1-(6-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.9 g (7.7 mmol) (RS)-1-(6-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.3 ml (30.6 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.2 ml (15.3 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Dichlormethan verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 1.0 g (15.3 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 17 Stunden auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether und einmal mit 140 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.8 g (38%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als gelbliches Öl.

e) 0.8 g (2.9 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 80 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 80 mg Platinoxid 3 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 150 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 170 mg (1.46 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 4 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 780 mg (87%) (RS)-2-(6-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 212°.

Beispiel 54

a) Eine Lösung von 11.9 g (66.7 mmol) 7-Methoxy-4-chromanon, 13.8 ml (0.16 mol) 3-Buten-2-ol und 120 mg p-Toluolsulfonsäure in 14 ml 2,2-Dimethoxypropan und 120 ml wasserfreiem Toluol wurde 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 4:1). Man erhielt 6.3 g (41%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-7-methoxy-4-chromanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 6.25 g (26.9 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-7-methoxy-4-chromanon in 90 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 1 Stunde einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 15 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3 ml (40.5 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 60 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 15 ml Wasser und 15 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 70 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.9 g (49%) 2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-4-chromanon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2.38 g (10.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-4-chromanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.25 g (43.2 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.95 g (70%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-8-methoxy[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.92 g (7.4 mmol) (RS)-1-(1,4-Dihydro-8-methoxy[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.13 ml (29.6 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.15 ml (14.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 280 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.96 g (14.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 18 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.58 g (75%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-8-methoxy-[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol als farbloses Öl.

e) 1.57 g (5.5 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-8-methoxy-[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 160 mg Platinoxid 17 Stunden unter hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 281 mg (2.45 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.42 g (86%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano-[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 197-198°.

Beispiel 55

a) Eine Lösung von 50.0 g (0.31 mol) 5-Methoxy-1-indanon, 80 ml (0.92 mol) 3-Buten-2-ol, 132 ml (1.08 mol) 2,2-Dimethoxypropan und 600 mg p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Toluol wurde zum Sieden gebracht. Das entstehende Methanol/Aceton-Gemisch wurde abdestilliert und die Reaktionslösung anschliessend noch 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Reinigung an Kieselgel (Hexan/Diethylether 5:1) lieferte 19.2 g (31%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-methoxy-1-indanon als hellgelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° abgekühlte Lösung von 19.2 g (89 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-methoxy-1-indanon in 600 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren 85 Minuten Ozon (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung mit Sauerstoff und gab dann 9.1 ml (0.12 mol) Dimethylsulfid in die kalte Lösung. Über Nacht kam die Lösung auf Raumtemperatur und wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über eine Säule mit an Kieselgel adsorbiertem Oxalsäurelösung (600 g Kieselgel 100 ml 10%iger Oxalsäurelösung) chromatographiert (Dichlormethan). Man erhielt 14.1 g (78%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-methoxy-1-indanon als gelbes Öl.

c) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 13.3 g (61.5 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-5-methoxy-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 100 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 60 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 6.82 ml (92.2 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 25 ml Wasser und 25 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11.6 g (92%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-methoxy-1-indanon als gelbes, Öl, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Eine Lösung von 2 g (9.8 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-5-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.94 g (39.2 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.6 g (67%) (RS)-1-(6-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

e) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.41 g (5.8 mmol) (RS)-1-(6-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 3.24 ml (23.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.9 ml (11.6 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 150 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 558 mg (8.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 7 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.75 g (48%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

f) 0.75 g (2.8 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 60 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 324 mg (2.79 mmol) Fumarsäure in 50 ml Methanol versetzt. Man rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 530 mg (63%) (RS)-2-(6-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 189°.

Beispiel 56

a) Eine Lösung von 1.9 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-chromanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (S)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.73 g (76%) (S)-1-(1,4-Dihydro-[1]-benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als gelbes Öl.

b) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.7 g (7.4 mmol) (S)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.13 ml (29.7 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.15 ml (14.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene braune Feststoff wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.88 g (13.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 18 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.49g (79%) (R)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4.3-b]-pyrrol als farbloses Öl.

c) 1.47 g (5.8 mmol) (R)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzopyrano[4.3-b]-pyrrol gelöst in 60 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 150 mg Platinoxid 18 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 294 mg (2.53 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 1.3 g (79%) (R)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194-195°.

Beispiel 57

0.5 g (1.8 mmol) N-[2-(4,5-Dihydro-7-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 21 ml Ethylen glycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 0.60 g (10.7 mmol) Kaliumhydroxid 23 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 100 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 20 ml Diethylether gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 245 mg (2.11 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol zugesetzt. Man liess eine Std. röhren und saugte die gelblichen Kristalle ab. Man erhielt 241 mg (38%) 2-(4,5-Dihydro-7-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:0.8) mit Smp. 195°.

Beispiel 58

a) 35.25 g (0.2 mol) 5-Methoxy-1-tetralon und 61 ml (0.8 mol) N,N-Dimethylhydrazin wurden unter Argon während 5 Stunden auf ca. 80° erhitzt. Man liess abkühlen, setzte 200 ml 10% Natriumchloridlösung zu und extrahierte mehrmals mit Diethylether. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde über eine 10 cm Vigreuxkolonne destilliert. Man erhielt bei 85 - 95/0.1 mbar 36.4 (83%) g 5-Methoxy-1-tetralon-N,N-dimethylhydrazone als gelbes Öl.

b) 3.12 g (14.3 mmol) 5-Methoxy-1-tetralon-N',N'-dimethylhydrazone und 4.15 ml DMPU wurden unter Argon in 70 ml absolutem THF gelöst und auf -75° abgekühlt. Es wurden tropfenweise 10.7 ml einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Es wurde 1 Stunde bei -75° gerührt und darauf langsam mit 2.0 ml (17.1 mmol) Bromacetalddehyddimethylacetal versetzt. Man liess auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte 26 Stunden. Es wurde bei ca. 0° 20 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol, dann mit Toluol/Essigester 9:1 chromatographiert. Man erhielt 1.62 g (37%) 2-(2,2-Dimethoxy-1-ethyl)-5-methoxy-1-tetralon-N,N-dimethylhydrazone als Öl.

c) 280 mg (0.9 mmol) 2-(2,2-Dimethoxy-1-ethyl)-5-methoxy-1-tetralon-N,N-dimethylhydrazone wurden in 12.5 ml THF gelöst und 5 ml Phosphatpuffer (hergestellt aus 2 ml 1/15 M Kaliumdihydrogenphosphat und 3 ml 1/15 M Dinatriumhydrogenphosphat) sowie 156 mg (0.9 mmol) Kupfer(II)chlorid dihydrat zugegeben. Nach 3.5 Stunden Röhren bei Raumtemperatur war die Reaktion beendet. Es wurde mit 10 ml 20% Ammoniumchloridlösung und 0.8 ml konz. Ammoniak versetzt. Dann wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel zuerst mit Toluol, dann mit Toluol/Essigester 9:1 chromatographiert. Man erhielt 180 mg (80%) 2-(2-Oxoethyl)-5-methoxy-1-tetralon als gelbliches Öl (Rf = 0.31, Kieselgel (Toluol/Essigester 9:1)).

d) 175 mg (0.7 mmol) 2-(2-Oxoethyl)-5-methoxy-1-tetralon und 144 mg (1.4 mmol) N-Acylethylendiamin wurden unter Argon in 4 ml Essigsäure 1.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Essigester ergab ein grünlich gefärbtes Öl. Zur Reinigung wurde aus Toluol kristallisiert. Man erhielt 91 mg (46%) N-[2-(4,5-Dihydro-6-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid mit Smp. 133°.

5 e) 3.34 g (11.7 mmol) N-[2-(4,5-Dihydro-6-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 75 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 3.93 g (58.8 mmol) Kaliumhydroxid 23 Std. auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 300 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 30 ml Methanol gelöst und mit 1.61 g (13.8mmol) Fumarsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus insgesamt 140 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 3.8 g (90%) 2-(4,5-Dihydro-6-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) als gelbliche Kristalle mit Smp. 198°.

10 Beispiel 59

15 6.30 g (22.2 mmol) g N-[2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 64 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 7.40 g (132 mmol) Kaliumhydroxid 21 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 250 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit 2.6 g (22.4 mmol) Fumarsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus insgesamt 340 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 3.8 g (48%) 2-(4,5-Dihydro-8-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) als gelbliche Kristalle mit Smp. 183 - 20 185°.

Beispiel 60

25 a) 8.85 g (49.0 mmol) 8-Chlor-1-tetralon wurden unter Argon in 90 ml Tetrachlormethan gelöst und 21.0 ml (245 mmol) 3-Buten-2-ol und 190 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde am Wasserabscheider 9 Tage zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an 200 g Kieselgel zuerst mit Hexan/Essigester 9:1, dann mit Hexan/Essigester 4:1 chromatographiert. Man erhielt, neben grösseren Anteilen von nicht umgesetztem Edukt (8.3 g), 4.1 g (35%) 2-(2-Buten-1-yl)-8-chlor-1-tetralon als gelbes Oel.

30 b) 7.7 g (32.8 mmol) 2-(2-Butenyl)-8-chlor-1-tetralon wurden in einem Gemisch von 220 ml Dichlormethan und 60 ml Methanol gelöst und auf -75° abgekühlt und die Doppelbindung auf übliche Weise ozonisiert. Nach Spülung des Reaktionsgemisches mit Sauerstoff und Argon wurden 4.8 ml (65.6 mmol) Dimethylsulfid zugetropft. Man liess langsam auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte noch 15 Stunden. Das Rohprodukt (10.8 g) wurde in ca. 100 ml Dichlormethan gelöst und zu einem Gemisch aus 35 12 ml 10%-wässriger Oxalsäure, 120 g Kieselgel und 300 ml Dichlormethan hinzugefügt. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man erhielt 6.4 g (83%) 8-Chlor-2-(2-oxoethyl)-1-tetralon durch Herauswaschen mit Dichlormethan als hellbraunes Oel.

c) 325 mg (1.46 mmol) 8-Chlor-2-(2-oxoethyl)-1-tetralon und 290 mg (2.84 mmol) N-Acetylethylendiamin wurden unter Argon in 14 ml Essigsäure 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1, dann mit Essigester ergab 190 mg (45%) N-[2-(9-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid als gelbliche Kristalle mit Smp. 146 - 147°.

40 d) 1.55 g (5.3 mmol) N-[2-(9-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 23 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 1.80 g (32.1 mmol) Kaliumhydroxid 21 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 60 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 10 ml Methanol gelöst und mit 0.62 g (5.3 mmol) Fumarsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus insgesamt 20 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1.26 g (65%) 2-(9-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (4:5) als gelbliche Kristalle mit Smp. 181 - 183°.

Beispiel 61

55 1.80 g (6.2 mmol) N-[6-Chlor-2-(4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 17 ml Ethylenglycol/Wasser 12:5 in Gegenwart von 0.9 g (16.1 mmol) Kaliumhydroxid 20 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und versetzte mit 140 ml halbgesättigter Kochsalzlösung. Es wurde dreimal mit

Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das braune Öl wurde an 50 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (19:1, dann 9:1) chromatographiert. Das Rohprodukt wurde in 7 ml Diethylether gelöst und 0.98 g (8.4 mmol) Fumarsäure zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 50 ml Chloroform/Ethanol 4:1 umkristallisiert. Man erhielt 1.41 g (62%) 2-(6-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 187 - 188°.

Beispiel 62

10 0.5 g (1.7 mmol) g N-[7-Chlor-2-(4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 4.5 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 0.25 g (4.5 mmol) Kaliumhydroxid 22 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und versetzte mit 40 ml Wasser und 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 15 30 ml Diethylether gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von 208 mg (1.79 mmol) Fumarsäure in 30 ml Diethylether zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 75 ml Ethanol/Essigester 3:2 umkristallisiert. Man erhielt 355 mg (58%) 2-(7-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 176 - 177° als weisse Kristalle.

20 Beispiel 63

1.0 g (3.4 mmol) g N-[8-Chlor-2-(4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 7.5 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 0.50 g (8.9 mmol) Kaliumhydroxid 24 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss auf 75 ml Eiswasser. Nach Zusatz von 25 ml gesättigter 25 Natriumchloridlösung wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 20 ml Diethylether gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von 406 mg (3.5 mmol) Fumarsäure in 80 ml Diethylether zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 90 ml Ethanol/Essigester 5:4 umkristallisiert. Man erhielt 556 mg (45%) 2-(8-Chlor-4,5-dihydro-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 179 - 180° als weisse Kristalle.

Beispiel 64

a) Eine Lösung von 23.9 g (0.145 mol) 4-Thiochromanon, 30 ml (0.35 mol) 3-Buten-2-ol und 240 mg p-Toluolsulfonsäure in 30 ml 2,2-Dimethoxypropan und 240 ml wasserfreiem Toluol wurde 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 5:1) gereinigt. Man erhielt 15.3 g (48%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-thiochroma-non als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 3 g (13.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-thiochromanon in 40 100 ml wasserfreiem Dichlormethan und 30 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 15 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 2 ml (20.5 mol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 5 ml 45 Wasser und 5 ml Trifluoressigsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 50 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.8 g (99%) 2-(2-Oxoethyl)-4-thiochromanon als gelbes Öl, welches ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

c) Eine Lösung von 2 g (9.7 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-thiochromanon und 120 mg p-Toluolsulfosäure in 55 100 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.9 g (38.6 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 20 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 1.8 g (76%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als hellbraunen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation

sation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.8 g (7.3 mmol) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzothiopyrano[4,3-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.1 ml (29.3 mmol) Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 1.15 ml (14.7 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5

5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 180 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.96 g (14.7 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 17 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 120 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulen-chromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.17 g (59%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyrrol als schwach gelbes Öl.

e) Zu einer Suspension von 247 mg (6.49 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man tropfenweise unter Rühren 1.17 g (4.3 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-1,4-dihydro-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyrrol gelöst in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Es wurde anschliessend 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Hydrolyse erfolgte mit 20%-wässrigem Tetrahydrofuran. Die flüssige Phase wurde abgetrennt und der Rückstand nochmals 15 Minuten mit 50 ml 20%-wässrigem Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Lösungen wurden mit 100 ml Diethylether versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 970 mg (92%) eines farblosen Öles, welches in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 461 mg (3.97 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt wurde. Man rührte 3 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die schwach gelben Kristalle ab. Man erhielt 1.2 g (77%) (RS)-1-(1,4-Dihydro-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 201°.

Beispiel 65

a) Eine Lösung von 29.5 g (0.22 mol) 1-Indanon, 73.5 ml (0.85 mol) 3-Buten-2-ol, 77.0 ml (0.63 mol) 2,2-Dimethoxypropan und 400 mg p-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol wurde 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Das Waschwasser wurde mit 150 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Reinigung an Kieselgel (Hexan/Diethylether 7:1) lieferte 19.8 g (48%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-1-indanon als hellgelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° abgekühlte Lösung von 19.8 g (0.11 mol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-1-indanon in 700 ml wasserfreiem Dichlormethan und 200 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren 120 Minuten Ozon (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung mit Sauerstoff und gab dann 11.0 ml (0.15 mol) Dimethylsulfid in die kalte Lösung. Über Nacht kam die Lösung auf Raumtemperatur und wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Essigester) gereinigt. Man erhielt 10.1 g (43%) (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-1-indanon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 1.7 g (7.7 mmol) (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-1-indanon, 25 g (0.25 mol) N-Acetylthiylendiamin und 30 ml Trifluoressigsäure in 500 ml Ethanol wurde 96 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen und Zugabe von 21.5 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser wurde auf etwa 100 ml eingedampft. Das Gemisch versetzte man mit 200 ml Essigester und wusch sukzessive mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung, 1N Salzsäure (4x100 ml), 2N Natronlauge (4x100 ml) und 100 ml Wasser. Die Waschwasserphasen extrahierte man mit 100 ml Essigester, vereinigte die organischen Phasen, trocknete mit Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde an basischem Aluminiumoxid (III. Dichlormethan) und dann an Kieselgel (Essigester) gereinigt. Man erhielt 0.4 g (22%) N-[2-(1,4-Dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid als farblosen Feststoff.

d) 385 mg (1.6 mmol) N-[2-(1,4-Dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 6 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 540 mg (9.6 mmol) Kaliumhydroxid 22 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und versetzte mit 20 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und

eingedampft. Das braune Öl wurde in 5 ml Methanol gelöst und mit 185 mg (1.59 mmol) Fumarsäure versetzt, wobei hellbraune Kristalle ausfielen. Diese wurden in 50 ml warmem Methanol gelöst. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Produkt durch langsame Zugabe von 50 ml Diethylether auskristallisiert. Das erhaltene Produkt wurde 1 Stunde in 15 ml tert.-Butylmethylether erhitzt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 220 mg (53%) 2-(1,4-Dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 201 - 202°.

Beispiel 66

10 a) Eine Lösung von 29,6 g (0.20 mol) Benzosuberon und 60.9 ml (0.80 mol) N,N-Dimethylhydrazin in 150 ml wasserfreiem Ethanol wurde 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Ethanol und überschüssiges N,N-Dimethylhydrazin wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Destillation über eine 10 cm Vigreux-Kolonne lieferte 32.9 g (83%) Benzosuberon-N,N-dimethylhydrazone als gelbes Öl. Sdp.: 78-81 °C/0.2 mbar.

15 b) Unter Argon wurde eine Lösung von 33.6 g (0.17 mol) Benzosuberon-N,N-dimethylhydrazone und 29.9 ml (0.20 mol) N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran auf -70° abgekühlt und binnen 15 Minuten 106 ml einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Dann rührte man 30 Minuten bei -70°, liess auf -30° aufwärmen und versetzte das Gemisch bei dieser Temperatur tropfenweise mit 23.4 ml (0.20 mol) Bromacetaldehyddimethylacetal. Nach 1.5 Stunden Rühren bei -30° liess man über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen und versetzte die Lösung mit 500 ml Wasser. Das Gemisch wurde mit Essigester (1x500, 2x100 ml) extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach einer Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 10:1:3:1) erhielt man 37.7 g (78%) (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-benzosuberon-N,N-dimethylhydrazone als orangegelbes Öl.

20 c) Eine Suspension von 37.7 g (0.13 mol) (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-benzosuberon-N,N-dimethylhydrazone, 30.2 g (0.37 mol) Natriumacetat und 78.8 g (0.37 mol) Natriumperiodat in 2000 ml Tetrahydrofuran wurde mit 300 ml Essigsäure versetzt und über Nacht bei 50° gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, auf 3000 ml Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert (1x3000, 2x1000 ml). Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 2:1) lieferte 8.2 g (25%) (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-benzosuberon als rotes Öl neben 9.7 g (26%) Ausgangsstoff.

25 d) 8.2 g (RS)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-benzosuberon wurden über eine Säule mit an Kieselgel adsorbiertem Oxalsäurelösung (180 g Kieselgel/20 ml 10%ige Oxalsäurelösung) chromatographiert. Man erhielt 6.2 g (90%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-benzosuberon als rotes Öl.

30 e) Eine Lösung von 6.2 g (30 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-benzosuberon und 3.3 g (32 mmol) N-Acetylthiendiamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde mit 50 g Molekularsieb 4Å versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen filtrierte man über Celite, dampfte im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Hexan/Essigester 2:1 um. Man erhielt 4.0 g (50%) N-[2-(1,4,5,6-Tetrahydro-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid als farblosen Feststoff.

35 f) 1.80 g (6.7mmol) N-[2-(1,4,5,6-Tetrahydro-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 18 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 1.0 g (17.8 mmol) Kaliumhydroxid 24 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 140 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde an 60 g Kieselgel mit Methylchlorid/Methanol 19:1 chromatographiert. Das Rohprodukt wurde in 5 ml Diethylether gelöst und mit 505 mg (4.35 mmol) Fumarsäure in 10 ml Diethylether versetzt. Die Kristalle wurden abfiltriert und aus 50 ml Essigester/Ethanol 2:1 umkristallisiert. Man erhielt 1.65 g (72%) 2-(1,4,5,6-Tetrahydro-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyrrol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) als weisse Kristalle mit Smp. 175 - 176°.

Beispiel 67

50 a) Eine Lösung von 26.4 g (0.16 mol) 7-Methoxy-1-indanon, 33.6 ml (0.39 mol) 3-Buten-2-ol und 265 mg p-Toluolsulfonsäure in 33.6 ml 2,2-Dimethoxypropan und 265 ml wasserfreiem Toluol wurde 17 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Diethylether 5:1). Man erhielt 9.9 g (28%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-7-methoxy-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 9.9 g (45.8 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-7-methoxy-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 100 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 45 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 5 ml (67.7 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 6.6 g (71%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp. 102°.

c) Eine Lösung von 2.04 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-7-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.0 g (40 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.1 g (45%) (RS)-1-(8-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.1 g (4.5 mmol) (RS)-1-(8-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.5 ml (18.0 mmol) Triethylamin in 25 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.7 ml (9.0 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 140 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 526 mg (8.1 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 29 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.68 g (56%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-8-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

e) 0.67 g (2.5 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-8-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 25 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 67 mg Platinoxid 5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 273 mg (2.35 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 22 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 559 mg (74%) (RS)-2-(8-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 193°.

Beispiel 68

a) Eine Lösung von 23.3 g (0.105 mol) (RS)-3-Phenyl-1-tetralon, 21.6 ml (0.25 mol) 3-Buten-2-ol und 230 mg p-Toluolsulfonsäure in 21.6 ml 2,2-Dimethoxypropan und 230 ml wasserfreiem Toluol wurde 30 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethyl-ether 4:1) gereinigt. Man erhielt 11.8 g (41%) (2RS/3RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3-phenyl-1-tetralon als rotes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 11.8 g (42.7 mmol) (2RS/3RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3-phenyl-1-tetralon in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan und 100 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Röhren während 40 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.45 ml (60.8 mmol) Dimethylsulfid rührte man 17 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 30 ml Wasser und 30 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Röhren durch spatelweise Zugabe von

Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Essigester 9:1) gereinigt. Man erhielt 9.7 g (86%) (2RS/3RS)-2-(2-Oxoethyl)-3-phenyl-1-tetralon als gelbes Öl.

c) Eine Lösung von 2 g (7.6 mmol) (2RS/3RS)-2-(2-Oxoethyl)-3-phenyl-1-tetralon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.18 g (29.0 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 30 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:9) gereinigt. Man erhielt 1.04g (45%) (2RS/4RS)-1-(4,5-Dihydro-4-phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.04 g (3.4 mmol) (2RS/ 4RS)-1-(4,5-Dihydro-4-phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-propan-2-ol und 1.9 ml (13.6 mmol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.53 ml (6.8 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 130 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.45 g (6.8 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Rühren 6 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 100 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 473 mg (42%) (2RS/4RS)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-4-phenyl-1H-benz[g]indol als farbloses Öl.

e) 473 mg (1.44 mmol) (2RS/4RS)-1-(2-Azido-propyl)-4,5-dihydro-4-phenyl-1-H-benz[g]indol gelöst in 20 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 50 mg Platinoxid 5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 148 mg (1.28 mmol) Fumarsäure in 5 ml Methanol versetzt. Man rührte 7 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 446 mg (74%) (2RS/4RS)-2-(4,5-Dihydro-4-phenyl-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:1) mit Smp. 187°.

Beispiel 69

a) Eine Lösung von 20 g (96 mmol) (RS)-3-Phenyl-1-indanon, 20 ml (0.23 mol) 3-Buten-2-ol und 200 mg p-Toluolsulfonsäure in 20 ml 2,2-Dimethoxy-propan und 200 ml wasserfreiem Toluol wurde 22 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigester 5:1). Man erhielt 10 g (40%) (2RS/3RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3-phenyl-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 10 g (38.1 mmol) (2RS/3RS)-2-(2-Buten-1-yl)-3-phenyl-1-indanon in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan und 70 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 40 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 4.3 ml (58.2 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 150 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spatelweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 9.5 g (99%) (2RS/3RS)-2-(2-Oxoethyl)-3-phenyl-1-indanon als Öl, welches ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

c) Eine Lösung von 3.0 g (12 mmol) (2RS/3RS)-2-(2-Oxoethyl)-3-phenyl-1-indanon und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 100 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden

Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.6 g (48 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.4 g (69%) (2RS/4RS)-1-(4-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

5 d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2.3 g (7.9 mmol) (2RS/4RS)-1-(4-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 4.46 ml (31.8 mmol) Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 1.24 ml (15.9 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen einmal mit 140 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 884 mg (13.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktions-gemisch unter Röhren 16 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 1.22 g (49%) (2RS/4RS)-1-(2-Azido-propyl)-4-phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol als leicht braunes Öl.

10 e) 1.2 g (3.8 mmol) (2RS/4RS)-1-(2-Azido-propyl)-4-phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurden an 120 mg Platinoxid 5 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 100 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 480 mg (4.13 mmol) Fumarsäure in 20 ml Methanol versetzt. Man rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die Kristalle ab. Man erhielt 1.04 g (65%) (2RS/4RS)-2-(4-Phenyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.86) mit Smp. 191°.

15 20 25 30

Beispiel 70

a) 13.7 g (77.0 mmol) 8-Methoxy-1-tetralon wurden unter Argon in 140 ml Toluol gelöst und 13.3 ml (155 mmol) 3-Buten-2-ol, 14.2 ml (116 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 300 mg p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde 90 Std. zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an 500 g Kieselgel zuerst mit Hexan/Essigester 9:1, dann mit Hexan/Essigester 4:1 und schliesslich mit Hexan/Essigester 1:1 chromatographiert. Man erhielt, neben grösseren Anteilen von nicht umgesetztem Edukt (8.3 g), 3.95 g (22%) 2-(2-Buten-1-yl)-8-methoxy-1-tetralon als gelbes Öl.

b) 11.4 g (49.5 mmol) 2-(2-Buten-1-yl)-8-methoxy-1-tetralon wurden in einem Gemisch von 340 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol gelöst, auf -75° abgekühlt und die Doppelbindung auf übliche Weise ozonisiert. Nach Spülung des Reaktionsgemisches mit Sauerstoff und Argon wurden 7.2 ml (99.0 mmol) Dimethylsulfid zugetropft. Man liess langsam auf Raumtemperatur aufwärmen und rührte noch 17 Std. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 200 ml Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei 10.6 g eines Gemisches von Dimethylacetal und Aldehyd erhalten wurden. 7.0 g dieses Gemisches wurden in 70 ml Methylenchlorid gelöst und zu einem Gemisch aus 8.4 ml 10%-wässriger Oxalsäure, 80 g Kieselgel und 210 ml Dichlormethan hinzugefügt. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man erhielt 5.6 g 8-Methoxy-2-(2-oxoethyl)-1-tetralon durch Herauswaschen mit Dichlormethan/Diethylether 9:1 als hellbraunes Öl.

c) 400 mg (1.8 mmol) 8-Methoxy-2-(2-oxoethyl)-1-tetralon wurden unter Argon mit 205 mg (2.0 mmol) N-Acetyltylendiamin in 8ml Toluol während 15 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an 40 g Kieselgel mit Hexan/Essigester 1:1, dann mit Essigester chromatographiert. Man erhielt 280 mg (54%) N-[2-(4,5-Dihydro-9-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid als gelbliche Kristalle mit Smp. 132 - 133°.

d) 2.3 g (8.0 mmol) N-[2-(4,5-Dihydro-9-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)ethyl]-acetamid wurden unter Argon in 23 ml Ethylenglycol/Wasser 2:1 in Gegenwart von 2.70 g (48.2 mmol) Kaliumhydroxid 16 Stunden auf 140° erhitzt. Man liess abkühlen und goss das Reaktionsgemisch auf 200 ml halbkonzentrierte Natriumchloridlösung. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal

mit gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.93 g (8.0 mmol) Fumarsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus insgesamt 70 ml Methanol umkristallisiert. Man erhielt 1,76 g (61%) 2-(4,5-Dihydro-9-methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-ethylamin fumarat (1:1) als gelbliche Kristalle mit 5 Smp. 184 - 185°.

Beispiel 71

a) Eine Lösung von 21.5 g (0.13 mol) 4-Methoxy-1-indanon, 27.4 ml (0.32 mol) 3-Buten-2-ol und 210 mg 10 p-Toluolsulfonsäure in 27.4 ml 2,2-Dimethoxypropan und 210 ml wasserfreiem Toluol wurde 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan Essigester 9:1). Man erhielt 6.42 g (23%) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-methoxy-1-indanon als gelbes Öl.

b) Durch eine auf -70° gekühlte Lösung von 6.42 g (29.7 mmol) (RS)-2-(2-Buten-1-yl)-4-methoxy-1-15 indanon in 180 ml wasserfreiem Dichlormethan und 60 ml wasserfreiem Methanol leitete man unter Rühren während 35 Minuten einen Ozonstrom (3 g Ozon/Stunde). Anschliessend spülte man die Lösung während 5 Minuten mit Sauerstoff und während 10 Minuten mit Argon. Nach Zugabe von 3.3 ml (44.7 mmol) Dimethylsulfid rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde im 20 Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Trifluoressigsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man goss das Gemisch anschliessend auf 100 ml Wasser und neutralisierte unter Rühren durch spaterweise Zugabe von 25 Natriumhydrogencarbonat. Es wurden weitere 100 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die Wasserphase zweimal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt aus Essigester/Hexan kristallisiert. Man erhielt 5.1 g (84%) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-methoxy-1-indanon als weissen Feststoff mit Smp.71°.

c) Eine Lösung von 2.04 g (10 mmol) (RS)-2-(2-Oxoethyl)-4-methoxy-1-indanon und 80 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserrabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 3.13 g (41.7 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 35 Minuten gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 25 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch 30 Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester/Toluol 1:4) gereinigt. Man erhielt 0.7 g (29%) (RS)-1-(5-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als braunes Öl, welches direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

d) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 0.7 g (2.9 mmol) (RS)-1-(5-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 1.6 ml (11.5 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Rühren 0.45 ml (5.77 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 200 ml Diethylether verdünnt, zweimal mit jeweils 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die vereinigten Wasserphasen 40 einmal mit 140 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene braune Öl wurde in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 366 mg (5.6 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktions-gemisch unter Rühren 18 Stunden auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 140 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 140 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 140 ml Wasser und mit 140 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.55 g (73%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-methoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

e) 0.54 g (2.0 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-5-methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]-pyrrol gelöst in 20 ml 50 wasserfreiem Ethanol wurde an 54 mg Platinoxid 17 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 50 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Rühren mit einer Lösung von 110 mg (0.95 mmol) Fumarsäure in 10 ml Methanol versetzt. Man rührte 22 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 500 mg (83%) (RS)-2-(5-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 194°.

Beispiel 72

a) Eine Lösung von 0.95 g (3.1 mmol) (2RS/4RS)-2-(4,5-Dihydro-4-phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin in 15 ml wasserfreiem Pyridin wurde mit 15 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 30 Minuten unter Röhren auf 50° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf Eis gegossen und mit 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Man extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen einmal mit kalter 3N Schwefelsäure und einmal mit kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Nachdem man die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet hatte, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit 40 ml wasserfreiem Dioxan aufgenommen. Man gab 729 mg (3.21 mmol) DDQ hinzu und kochte 1 Stunde unter Rückfluss. Anschliessend engte man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1). Man erhielt 0.69 g (64%) (RS)-N-[2-(4-Phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-acetamid als hellbraunen Feststoff, der ohne weitere Umkristallisation in die nächste Reaktion eingesetzt wurde.

b) Eine Mischung aus 670 mg (1.96 mmol) (RS)-N-[2-(4-Phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethyl]-acetamid, 1.32 g (23.4 mmol) Kalium-hydroxid in 15 ml Wasser und 30 ml Ethylenglykol wurde 46 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend in 80 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und zweimal mit jeweils 80 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum, wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt und das erhaltene Öl [308 mg (1.03 mmol)] in 30 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 119 mg (1.03 mmol) Fumarsäure in 6 ml Methanol versetzt. Man rührte 20 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 308 mg (41%) (RS)-2-(4-Phenyl-1-H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.7) mit Smp. >230°.

Beispiel 73

a) Zu einer auf -70° gekühlten Lösung von 2.96 g (18.3 mmol) 6-Methoxy-1-indanon in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man unter Röhren während 10 Minuten eine bei 0° aus 3.12 ml (22 mmol) Diisopropylamin und 13.8 ml (22 mmol) n-Butyllithium (1.6 N in Hexan) hergestellte Lösung von LDA in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 15 Minuten tropfte man während 5 Minuten eine Lösung von 1.62 ml (20.2 mmol) Chloraceton in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu der Lösung und rührte anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man goss das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eis, gab 150 ml gesättigte Natriumchloridlösung hinzu und extrahierte zweimal mit jeweils 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man einmal mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/ Diethylether 3:2, dann 2:3) gereinigt. Man erhielt 1.8 g (45%) (RS)-6-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon als rotes Öl.

b) Eine Lösung von 1.8 g (8.3 mmol) (RS)-6-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon und 70 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 2.48 g (33 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 3 Stunden gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 30 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.37 g (65%) (RS)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Feststoff mit Smp. 110°.

c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.35 g (5.3 mmol) (RS)-1-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.9 ml (20.9 mmol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.81 ml (10.5 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 70 ml Wasser gegeben, zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.68 g (10.5 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 23 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung in 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl

wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.93 g (62%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

5 d) 0.92 g (3.3 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-7-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol gelöst in 70 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 90 mg Platinoxid 16 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

10 Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 160 mg (1.4 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 800 mg (78%) (RS)-2-(7-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 187-188°.

Beispiel 74

15 a) Zu einer auf -70° gekühlten Lösung von 3.24 g (20 mmol) 5-Methoxy-1-indanon in 350 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man unter Röhren während 15 Minuten eine bei 0° aus 4.25 ml (30 mmol) Diisopropylamin und 18.8 ml (30 mmol) n-Butyllithium (1.6 N in Hexan) hergestellte Lösung von LDA in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 45 Minuten tropfte man während 15 Minuten eine Lösung von 1.6 ml (20 mmol) Chloraceton in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu der Lösung und rührte anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man goss das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eis, gab 150 ml gesättigte Natriumchloridlösung hinzu und extrahierte zweimal mit jeweils 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man einmal mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Diethylether 3:7) gereinigt. Man erhielt 1.4 g (32%) (RS)-5-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon als Feststoff mit Smp. 73°.

20 b) Eine Lösung von 1.2 g (5.5 mmol) (RS)-5-Methoxy-2-(2-oxopropyl)-1-indanon und 60 mg p-Toluolsulfonsäure in 70 ml wasserfreiem Toluol wurde am Wasserabscheider erhitzt. Zu der siedenden Lösung tropfte man über einen Zeitraum von 5 Minuten eine Lösung von 1.65 g (22 mmol) (RS)-1-Amino-2-propanol in 20 ml wasserfreiem Toluol. Anschliessend wurde weitere 3 Stunden gekocht, wobei man das Lösungsmittel auf ein Volumen von 30 ml reduzierte. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether/Hexan 7:3) gereinigt. Man erhielt 1.17 g (82%) (RS)-1-(6-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol als Öl.

25 c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 1.16 g (4.5 mmol) (RS)-1-(6-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-propan-2-ol und 2.5 ml (18 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan gab man tropfenweise unter Röhren 0.7 ml (9.0 mmol) Methansulfonylchlorid und rührte weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend auf 70 ml Wasser gegeben, zweimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene braune Öl wurde in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst, mit 0.58 g (9.0 mmol) Natriumazid versetzt und das Reaktionsgemisch unter Röhren 16 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen goss man die Lösung auf 70 ml Wasser und extrahierte zweimal mit jeweils 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wusch man je einmal mit 70 ml Wasser und mit 70 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte die Lösung im Vakuum ein. Das erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhielt 0.86 g (55%) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol als farbloses Öl.

30 d) 0.85 g (3.0 mmol) (RS)-1-(2-Azido-propyl)-6-methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno-[1,2-b]-pyrrol gelöst in 50 ml wasserfreiem Ethanol wurde an 85 mg Platinoxid 17 Stunden hydriert. Es wurde anschliessend vom Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das erhaltene farblose Öl wurde in 70 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, filtriert und unter Röhren mit einer Lösung von 155 mg (1.3 mmol) Fumarsäure in 15 ml Methanol versetzt. Man rührte 19 Stunden bei Raumtemperatur und filtrierte anschliessend die weissen Kristalle ab. Man erhielt 780 mg (83%) (RS)-2-(6-Methoxy-2-methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin fumarat (1:0.5) mit Smp. 215°.

Beispiel A

Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

5

	mg/Tablette
Wirkstoff	100
Lactose pulv.	95
Maisstärke weiss	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na-carboxymethylstärke	10
Magnesiumstearat	2
Tablettengewicht	250

10

15

Beispiel B

Es werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

20

	mg/Tablette
Wirkstoff	200
Lactose pulv.	100
Maisstärke weiss	64
Polyvinylpyrrolidon	12
Na-carboxymethylstärke	20
Magnesiumstearat	4
Tablettengewicht	400

25

30

Beispiel C

Es werden Kapseln folgender Zusammensetzung hergestellt:

35

40

	mg/Kapsel
Wirkstoff	50
Lactose krist.	60
Mikrokristalline Cellulose	34
Talk	5
Magnesiumstearat	1
Kapselfüllgewicht	150

45

Der Wirkstoff mit einer geeigneten Partikelgrösse, die Lactose kristallin und die mikrokristalline Cellulose werden homogen miteinander vermischt, gesiebt und danach Talk und Magnesiumstearat zugesetzt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

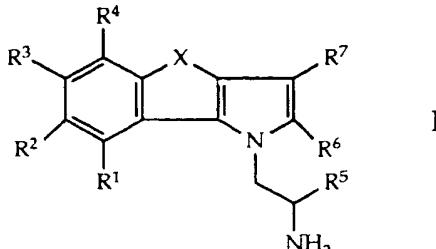
50

55

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



worin

20 R¹ bis R⁴ je Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, Phenyl, Cycloalkyl oder niederes Alkoxy und R² noch zusätzlich niederes Alkoxy carbonyl, Acyloxy oder Mesyloxy;

R⁵ bis R⁷ je Wasserstoff oder niederes Alkyl;

X -CH₂CH(C₆H₅)-, -CH=C(C₆H₅)-, -YCH₂- oder -CH=CH- oder -(CR¹¹R¹²)_n;

25 R¹¹ und R¹² je Wasserstoff, Phenyl, niederes Alkyl oder Halogen;

n 1 bis 3 und

25 Y O oder S bedeuten,

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze von basischen Verbindungen der Formel I mit Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R⁵ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet.30 3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R⁵ Methyl bedeutet.4. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R¹, R³ und R⁴ Wasserstoff und R² Halogen, niederes Alkyl oder Methoxy bedeuten.

35 5. (S)-2-(4,4,7-Trimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

6. (S)-2-(7-Methoxy-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

7. (S)-2-(7-Ethyl-4,4-dimethyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

40 8. (S)-2-(7-Methyl-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

9. (S)-2-(7-Brom-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

45 10. (S)-2-(7-Methoxy-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

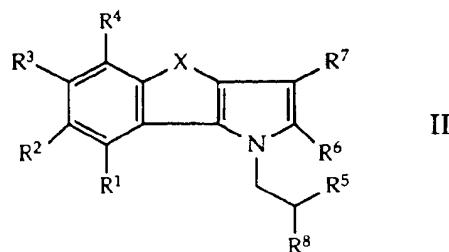
11. (S)-2-(7-Chlor-1,4-dihydro-indeno[1,2-b]pyrrol-1-yl)-1-methyl-ethyl amin.

12. (S)-2-(8-Methoxy-1H-benz[g]indol-1-yl)-1-methyl-ethylamin.

50 13. Verbindungen der allgemeinen Formel

55

5



10

worin R¹ bis R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ eine in eine Aminogruppe überführbarer Rest oder eine Hydroxygruppe bedeutet.

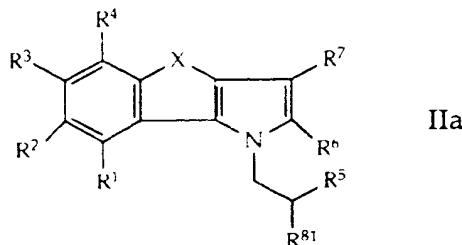
15 14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-12 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe zur Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolare Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte degenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

20 16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man

25 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30



35

40 worin R¹ bis R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R⁸¹ einen in eine Aminogruppe überführbaren Rest bedeutet,

45 in eine entsprechende Aminoverbindung überführt und

b) erwünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch annehmbares Salz überführt.

40 17. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und ein therapeutisch inertes Trägermaterial.

50 18. Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

19. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Behandlung oder Verhütung von Krankheiten.

20. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 bei der Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolare Störungen, Angstzustände, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnissstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

21. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnissstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 657 426 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
06.03.1996 Patentblatt 1996/10(51) Int. Cl.⁶: C07D 209/52, C07D 209/60,
C07D 491/04, C07D 495/04,
A61K 31/40(43) Veröffentlichungstag A2:
14.06.1995 Patentblatt 1995/24

(21) Anmeldenummer: 94115812.3

(22) Anmeldetag: 07.10.1994

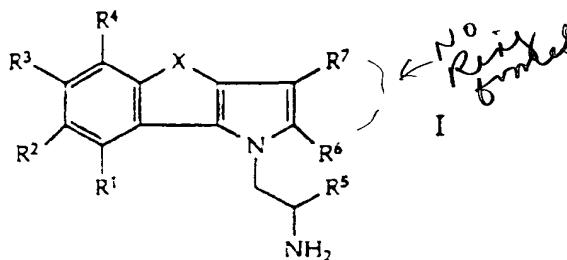
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE(30) Priorität: 22.10.1993 CH 3202/93
17.08.1994 CH 2529/94(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
CH-4002 Basel (CH)(72) Erfinder:
• Bös, Michael
CH-4310 Rheinfelden (CH)
• Michmann, Jürgen
D-79541 Lörrach (DE)
• Widmer, Ulrich
CH-4310 Rheinfelden (CH)(74) Vertreter: Poppe, Regina et al
Postfach 3255
CH-4002 Basel (CH)

(54) Tricyclische Pyrrol-Derivate

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Pyrrol-Derivate der allgemeinen Formel

Y

O oder S bedeuten,



worin

R¹ bis R⁴ je Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, Phenyl, Cycloalkyl oder niederes Alkoxy und R² noch zusätzlich niederes Alkoxy carbonyl, Acyloxy oder Mesyloxy;

R⁵ bis R⁷ je Wasserstoff oder niederes Alkyl;

X -CH₂CH(C₆H₅)-, -CH=C(C₆H₅)-, -YCH₂-; -CH=CH- oder -(CR¹¹R¹²)_n;

R¹¹ und R¹² je Wasserstoff, Phenyl, niederes Alkyl oder Halogen;

n 1 bis 3 und

sowie pharmazeutisch annehmbare Salze von basischen Verbindungen der Formel I mit Säuren.

Diese Verbindungen eignen sich insbesondere bei der Bekämpfung oder Verhütung von zentralnervösen Störungen, wie Depressionen, bipolaren Störungen, Angstzuständen, Schlaf- und Sexualstörungen, Psychosen, Schizophrenie, Migräne und andere mit Kopfschmerz oder Schmerz anderer Art verbundene Zustände, Persönlichkeitsstörungen oder obsessiv-compulsive Störungen, soziale Phobien oder panische Anfälle, mentale organische Störungen, mentale Störungen im Kindesalter, Aggressivität, altersbedingte Gedächtnisstörungen und Verhaltensstörungen, Sucht, Obesitas, Bulimie etc.; Schädigungen des Nervensystems durch Trauma, Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen etc.; cardiovasculären Störungen, wie Bluthochdruck, Thrombose, Schlaganfall etc.; und gastrointestinalen Störungen, wie Dysfunktion der Motilität des Gastrointestinaltrakts.

EP 0 657 426 A3



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	EP-A-0 521 368 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 7.Januar 1993 * Beispiele 10-12 * * Ansprüche 1-21 *	1,2	C07D209/52 C07D209/60 C07D491/04 C07D495/04 A61K31/40
Y	---	1-21	
Y	US-A-3 997 557 (AMERICAN HOECHST CORPORATION) 14.Dezember 1976 * Ansprüche 1-14; Beispiel 1; Tabelle I *	1-21	
A	WO-A-94 14777 (EISAI CO., LTD.) 7.Juli 1994 * Anspruch 1 *	1-21	

			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
			C07D A61K
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	20.Dezember 1995	Herz, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			